

Vers la Synthèse de Nouveaux Tubes Supramoléculaires et Caractérisation de Capsules Octamériques
Supramoléculaires

par

Victoria Laroche

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Septembre 2020

Le 13 Septembre 2020

*le jury a accepté le mémoire de Madame Victoria Laroche
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Yves Dory
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jérôme Claverie
Président-rapporteur
Département de chimie

Professeur Yue Zhao Évaluateur interne
Département de chimie

SOMMAIRE

Ce mémoire traite de l'étude de synthèse de nanotubes supramoléculaires formés par assemblage de macrocycles et de l'étude de caractérisation de nanocapsules supramoléculaires octamères. Le cadre de recherche se plaçant dans la chimie supramoléculaire, à but médicinal.

La distribution de médicaments dans l'organisme de façon ciblée mais préservant la santé générale du patient, c'est à dire sans effets secondaires, est un véritable défi dans le monde de la Recherche.

La conception de ces nouveaux composés à vocations antibiotiques et anti cancéreuses repose sur le modèle du nanovecteur.

Nous poursuivons ainsi des études menées dans le laboratoire de Pr. Y. Dory en travaillant sur la conceptualisation de nanotubes et de nanocapsules dont les caractéristiques, y compris la taille, sont complètement favorables à ce genre d'applications.

Y sont décrits l'environnement dans lequel se situe le projet, les voies de synthèses et les caractérisations.

Mots clés : chimie supramoléculaire, nanovectorisation, transporteur, nanotubes, interactions hydrogènes

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier mon directeur de recherche, le Professeur Yves Dory, qui m'a donné l'opportunité d'effectuer mes études dans son laboratoire. Il a fait preuve de grande patience envers moi et m'a éduquée dans la science de la chimie.

Il m'a consacré un temps précieux et a été un soutien dans les différentes épreuves que j'ai rencontré au cours de ces deux années.

Je remercie les professeurs Jérôme Claverie et Hue Zao dans leurs rôles de membres du jury.

Je remercie les professeurs François Gitzhofer et Nadi Braidî, du département de génie, pour leur aide dans la caractérisation de matériaux.

Merci au CRSNG, le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, pour leurs financements.

Je remercie tous les membres de mon laboratoire, pour les discussions que nous avons eues et les conseils qu'ils m'ont apportés.

Je remercie tous les membres de l'institut de pharmacologie de Sherbrooke, ainsi que ceux du département de chimie.

Je tiens à remercier Solange Thiéroult et Jean-Marc Chapuzet, pour leur rôle d'accueil et d'encadrement dans le cadre administratif de mes études.

Je remercie aussi mes amis et ma famille pour leur soutien à distance, intercontinental.

Merci à François, Nour, Huê, Niousha, Bin.

Merci à Maman et Papa.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES	X
LISTE DES SCHÉMAS	XIII
INTRODUCTION	1
I.1. La chimie supramoléculaire	3
I.1.1. Les liaisons hydrogène, ou ponts H	9
I.1.2. Les nanotubes organiques	14
I.2. Vers des vecteurs médicaux	20
I.2.1. Les cyclopeptides	23
I.2.2. Nanotube en tant que vecteur médical	25
CHAPITRE 1. OBJECTIFS ET STRATÉGIE	26
1.1. Introduction	27
1.2. Agrandissement de la cavité interne des macrolactames	31
1.3. Suite logique du projet	34
CHAPITRE 2. CONCEPTION DU MACROCYCLE TRIÈNE	38
2.1. Introduction	38
2.2. Les étapes de synthèse	41
2.2.1. Estérification	41
2.2.2. Bromation	43
2.2.3. Phosphorylation	44
2.2.4. Formation de l'aldéhyde et couplage	44
2.3. De nouvelles approches pour la synthèse du composé 12	46
2.3. Conclusion	51
CHAPITRE 3. ÉTUDE DE LA FONCTIONNALISATION	52
3.1. Description du projet	52

3.2. Synthèse	55
3.3. Conclusion	59
CHAPITRE 4. ASSEMBLAGE ET CARACTERISATION DE CAPSULES OCTAMÈRES	60
4.1. Introduction.....	60
4.2. Description des échantillons	61
4.3. Objectifs de caractérisation.....	63
4.4. Revue bibliographique	63
4.5. Préparation des échantillons	64
4.6. Description de l'instrument complémentaire.....	65
4.7. Description des résultats	66
4.8. Conclusion	68
CONCLUSION GÉNÉRALE	70
RÉFÉRENCES ET NOTES	75
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	83
Remarques générales	83
Modes opératoires	84

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Ångstrom, unité de mesure équivalente à 0.1 nm
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
ADN	Acide désoxyribonucléique
APTS	Acide p-toluènesulfonique
Boc	t-Butoxycarbonyle
Boc ₂ O	Dicarbonate de di-tert-butyle
Bn	Benzyle
BTA	Benzotriamide
Br	<i>Broad signal</i> ; signal large
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CNT	Nanotubes de carbone
δ	Déplacement chimique (en ppm) en spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ou position sur un acide aminé (à partir du groupe carbonyle)
d	Doublet
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichloromethane
dd	Doublet de doublets
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	Hydrochlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
Et	Éthyle
Et ₃ N	Triéthylamine
J	Constante de couplage

LiAlH ₄	Tétrahydruroaluminate de lithium
LiOH	Hydroxyde de lithium
m	Multiplet
Me	Méthyle
NaBH ₄	Tétrahydruroborate de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NBS	N-Bromosuccinimide
Pfp	Pentafluorophényle
Ph	Phényle
Ponts H	Ponts hydrogène (interactions supramoléculaires)
ppm	Parties par million
q	Quadruplet
RHAB	<i>Resonance Assisted Hydrogen Bond</i>
RMN ¹ H	Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone
s	Singulet
t.a.	Température ambiante
TCICA	Acide trichloroisocyanuric
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Comparaison entre les macrocycles A, B, C et le D-L- α -cyclooctapeptide en termes de diamètre interne, logP et TPSA.....	36
Tableau 2: Comparaison entre les différents réactifs	42
Tableau 3: Comparaison entre les différents réactifs	43
Tableau 4: Comparaison entre les différents réactifs	48
Tableau 5 : Comparaison entre les réactifs pour l'oxydation du composé 31	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Prouesses architecturales ; du rêve à la réalité : a) Gizeh, mystères et fantasmes autour de sa construction, b) Transpod, soit Québec-Montréal en 20 minutes.	1
Figure 2: Un « château » de cubes en bois et un camion de pompier de Toronto en LEGO®.	3
Figure 3: Formation d'un lien covalent, non réversible.....	4
Figure 4: Formation d'un lien non covalent, réversible.....	4
Figure 5 : “Chimie LEGO®” ou Chimie supramoléculaire	5
Figure 6: La reconnaissance sphérique : cryptates cationiques de ligands macrobicycliques. a) Ligand macrobicyclique le plus courant, noté 2.2.2-Cryptand b) Cryptate formé par l’inclusion d’un cation dans le cryptant.....	5
Figure 7: Illustration d’une nanovoiture composée d’un châssis moléculaire et de quatre moteurs pouvant être mis en rotation	6
Figure 8: Illustration d’une protéine de kinésine transportant une molécule le long d'un microtubule	7
Figure 9: Illustration d'un microtubule; a) lors de son assemblage b) lors de sa décomposition	8
Figure 10: a) Portion d’ADN, les deux brins formant une double hélice b) Nucléotides reliés en paires spécifiques par des ponts H.....	9
Figure 11: Les principaux types d'interactions supramoléculaires.....	10
Figure 12: Illustration du pont H.....	11
Figure 13: Exemple de la RAHB dans un éinol β -dicétone	12
Figure 14: La RAHB dans l'ADN	13
Figure 15: Modélisation des assemblages de BTA (schéma d’un monomère en haut) : les motifs centraux de l'heptamère (à gauche) sont plus rapprochés que ceux du dimère (au milieu et à droite).....	14
Figure 16: Un nanotube de carbone, un des objets très connus et très populaires, de nature covalente.	15
Figure 17: Assemblage en tonneau, chaque cylindre étant une hélice alpha	17
Figure 18: Canaux potassiques, assemblages moléculaires en tonneau à travers la membrane cellulaire	18
Figure 19: Assemblage hélicoïdal, structure type de la gramicidine A.....	18
Figure 20: Nanotube par empilement de macrocycles	19
Figure 21: Formation par empilement de secteurs, typique du virus de la mosaïque du tabac	19
Figure 22: Représentation de l’amphotéricine B (gauche) et son mode d’action sur les cellules fongiques (droite). Dans la portion de droite, l’amphotéricine B est représentée par AmB.....	22

Figure 23: L'auto-assemblage tubulaire du D-L- α -cyclooctapeptide stabilisé par ponts hydrogènes	24
Figure 24: Les D-L- α -cyclooctapeptide peuvent adopter différents modes de perméation: a) pore intramoléculaire; b) conformation tonneau; c) tapis.	24
Figure 25: Formation de nanotubes à travers la paroi cellulaire, à l'intérieur desquels circulent des ions et molécules.....	26
Figure 26: Formation de nanotubes par empilement de disques	27
Figure 27: L'utilisation d'isostères d'amides, des alcènes trans, préserve l'empilement des macrocycles	28
Figure 28: Analyse structurale du macrocycle de deuxième génération.....	28
Figure 29: La formation des tubes pour les différents macrocycles (vue de dessus sans les chaînes latérales)	29
Figure 30: Empilement des différents macrocycles (vue de profil sans les chaînes latérales)	30
Figure 31: Conservation de l'orientation des chaînes lors de l'agrandissement des macrocycles	32
Figure 32: Les molécules mises en comparaison	36
Figure 33: La macrocyclisation, une approche linéaire	40
Figure 34: La cyclooligomérisation, approche favorable appliquée à notre projet.....	40
Figure 35: La fludrocortisone, premier médicament fluoré issu de synthèse	52
Figure 36: Représentation schématique des longueurs des liens intervenant dans l'empilement du macrocycle substitué par trois paires de fluors.	54
Figure 37: Un monomère, appelé trilactame, sous deux représentations différentes.....	60
Figure 38 : Microscope électronique à transmission.....	61
Figure 39 : Assemblage des monomères autour d'un fullerène.....	62
Figure 40 : Cage à proton	62
Figure 41: Observation au HRTEM d'un fullerène lié à un nanotube de carbone	64
Figure 42: Observation au TEM de #E1	66
Figure 43: Observation au TEM de #E2	67
Figure 44: Observation au ATM de #E1	67
Figure 45: Observation au ATM de #E2.....	68
Figure 46: Assemblage supramoléculaire établi par Jean-Marie Lehn	70
Figure 47: Une famille de lactames triangulaires à dimension croissante, cristallisant dans le système trigonal et présentant des propriétés ferroélectriques.....	71

Figure 48 : Tels les frères Dalton, les monomères de cette famille se différencient par leur taille, le plus petit étant le plus vieux, mais le plus grand étant le plus jeune qui n’a pas encore vu le jour.	72
Figure 49 : Illustration schématique des macrocycles peptidiques substitués	73
Figure 50 : Représentation d'un trilactame	73
Figure 51: Image au TEM de grappes de sphères de même dimension que les nanocapsules cibles	74

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1: Macrocycle A	31
Schéma 2: Agrandissement du macrocycle A au macrocycle B	31
Schéma 3: Synthèse du macrolactame B	33
Schéma 4: Agrandissement du macrolactame B vers le macrolactame C	34
Schéma 5: Première proposition de synthèse pour le macrocycle C	39
Schéma 6: Une cyclodimérisation ne pourrait pas avoir lieu avec le nouveau monomère 14	41
Schéma 7: Rétrosynthèse	41
Schéma 8: Estérification de Fisher de l'acide sorbique.....	42
Schéma 9: Estérification de Steglich de l'acide sorbique	43
Schéma 10: Bromation du sorbate de méthyle 9	43
Schéma 11: Phosphorylation du bromoester 10	44
Schéma 12: Protection de l'amine du 3-amino-1-propanol.....	44
Schéma 13: Oxydation du composé 18	45
Schéma 14: Couplage entre le phosphonate 11 et l'aldéhyde 19	45
Schéma 15: Isomères de géométrie du triène 12	46
Schéma 16: Nouvelle approche pour préparer le triène 12	47
Schéma 17: Etude d'une nouvelle voie de synthèse pour préparer le triène 27	50
Schéma 18: Illustration schématique des macrocycles peptidiques substitués	53
Schéma 19: Synthèse du monomère 32	55
Schéma 21: Proposition de synthèse du composé 32 à partir du composé 30	56
Schéma 22: Proposition de synthèse du macrocycle D	58

INTRODUCTION

Les matériaux, le transport et la construction ont toujours fait partie de l'Histoire de l'Homme et leur présence est un indicateur important dans son évolution.

Que ce soient la construction de la grande pyramide de Gizeh, ou pyramide de Khéops (Figure 1a) ou l'installation de trains plus rapides que des avions (Figure 1b), c'est par ces concepts que sont évaluées l'ingéniosité et l'avancée technologique d'un pays à une période donnée.

Le lien entre le monde macrométrique et l'univers nanométrique est fort et les comparaisons entre les deux sont multiples.

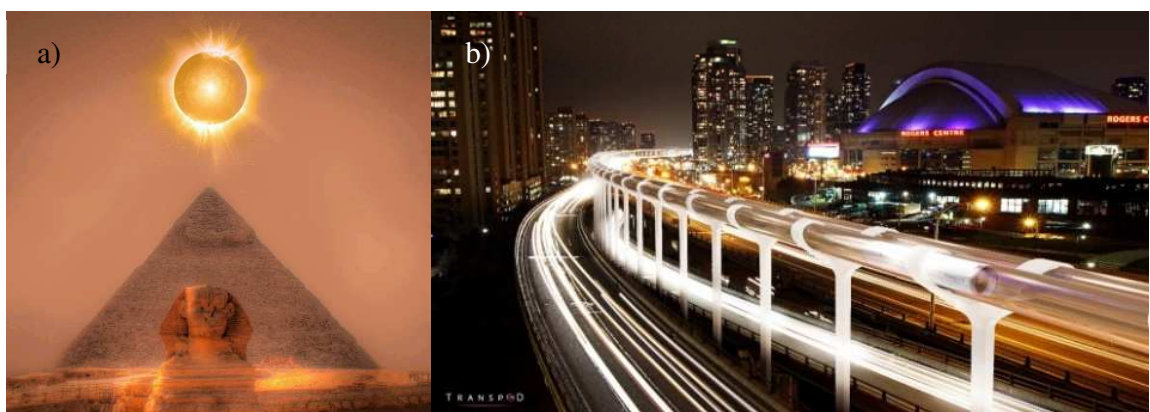


Figure 1: Prouesses architecturales ; du rêve à la réalité : a) Gizeh, mystères et fantasmes autour de sa construction, b) Transpod, soit Québec-Montréal en 20 minutes.

D'un point de vue de sa construction, la grande pyramide de Gizeh, considérée dans l'Antiquité comme la première des sept merveilles du monde, s'inscrit dans une approche ascendante (*bottom-up*)¹. Cette approche « consiste à assembler des composants élémentaires pour fabriquer des structures plus complexes »². Ces composants élémentaires, qui sont des pierres pour les pyramides, sont assimilables, dans le monde de la nanotechnologie, aux atomes, aux molécules et aux agrégats, dans le cadre de la recherche fondamentale, au stade expérimental.

En restant dans la même relation, l'approche contraire, soit descendante (*top-down*), met en jeu des micro ou macro-objets pour les transformer en nano-objets. Cette méthode étant déjà bien éprouvée, on la retrouve plus facilement dans le monde industriel.

Le train presque supersonique Hyperloop, petit joujou de Transpod, la start-up torontoise, est un bel exemple des défis technologiques qui animent actuellement les ingénieurs du transport. Avec des pointes à plus de 1000 km/h ³ (la vitesse du son étant de Mach 1, soit environ 1235 km/h à 15°C au niveau de la mer) Hyperloop défie les lois de la gravité. Son système repose sur la propulsion électromagnétique de capsules transportant marchandises ou passagers dans un circuit tubulaire.

Ce sont, de notre point de vue, deux exemples d'exploits de technologies qui illustrent le mieux la projection de notre projet de recherche, de l'échelle humaine à l'échelle nanoscopique.

I.1. La chimie supramoléculaire

Dès leur plus jeune âge, exerçant leur éveil et leur motricité, les hommes baignent dans les jeux de construction, tels que les cubes ou les LEGO® (Figure 2). Ces jeux reposent sur le principe d'un assemblage d'éléments singuliers, possédant des propriétés d'empilement ou d'emboîtement, pour former des structures.



Figure 2: Un « château » de cubes en bois et un camion de pompier de Toronto en LEGO®.

Les défis technologiques et les limites des matériaux étant toujours repoussées, on en est arrivé à utiliser la chimie dans ce but, et à introduire de nouveaux concepts tels que la « chimie lego » ou chimie supramoléculaire.

Ce nouveau type de chimie, concomitance de la physique, de la chimie et de la biologie, a permis de débloquent des solutions et a ouvert les portes vers une multitude d'applications dans de nombreux domaines, incluant les biomatériaux, les nanotechnologies ou encore les matériaux intelligents.

Le Professeur Jean-Marie Lehn, Prix Nobel de chimie en 1987, introduit, dans son livre *La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives*, la chimie supramoléculaire comme suit : « *C'est par-delà la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, que s'étend le domaine de la chimie supramoléculaire, dont l'objectif est de parvenir à acquérir la maîtrise sur la liaison intermoléculaire.* »⁴

La chimie supramoléculaire se concentre sur les interactions désignées comme « non covalentes ».

Pour reprendre la définition, une liaison covalente repose sur le partage de deux électrons entre deux atomes, formant ainsi une interaction non réversible (Figure 3) ;

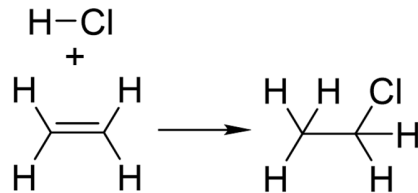


Figure 3: Formation d'un lien covalent, non réversible

Alors qu'une liaison ionique repose sur la force électrostatique d'atomes de charges contraires, formant ainsi une interaction non covalente réversible (Figure 4).

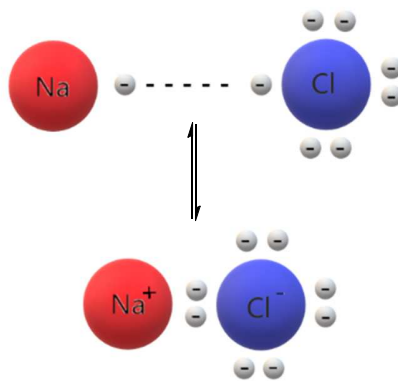


Figure 4: Formation d'un lien non covalent, réversible

Le concept de chimie supramoléculaire s'oppose à la chimie dite « moléculaire » qui s'occupe des liaisons covalentes au sein d'une molécule et relie entre eux ses atomes.

Le principe est simple : en utilisant des briques moléculaires que l'on mélange en solution, dans des conditions contrôlées, elles s'auto-assemblent pour donner des édifices plus complexes. (Figure 5⁵)

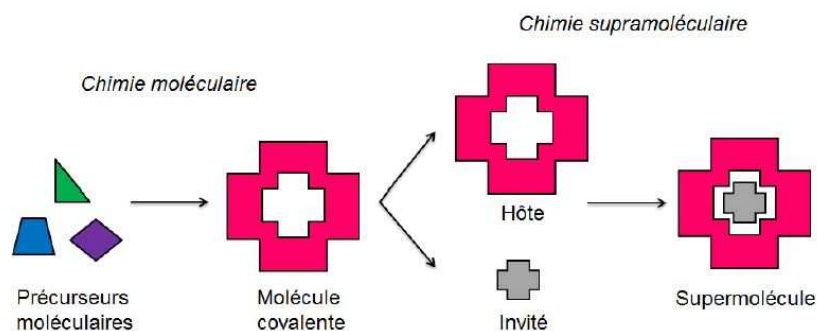


Figure 5 : “Chimie LEGO®” ou Chimie supramoléculaire

En chimie de synthèse, les chercheurs peuvent, à partir de molécules totalement synthétiques, concevoir des systèmes complexes.

Plusieurs travaux en sont de bons exemples.

Conjointement avec Charles Pedersen et Donald Cram, Jean-Marie Lehn marque l’Histoire de la chimie, comme nous l’avons vu plus haut, par ses découvertes sur les voies de synthèse et des propriétés liantes des éthers couronnes. Nous pouvons observer à la Figure 6a) un macrobicycle, dont la forme se définit en une cavité tridimensionnelle, sphéroïdale, évoquant la forme d’une couronne, édifiant ainsi un excellent récepteur pour les cations sphériques. Il est possible de modifier sa structure en ajoutant ou retirant des oxygènes. Ici le cryptant $N\equiv[CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2]_3\equiv N$ encapsule, par liaisons faibles, un cation de potassium (en violet Figure 6b). On parle de reconnaissance sphérique, illustrant une sélectivité prononcée en fonction de la complémentarité de taille entre le cation et la cavité intramoléculaire⁶. Cela signifie bien que les molécules peuvent se reconnaître entre elles et choisir avec quelles autres molécules elles vont former des complexes.

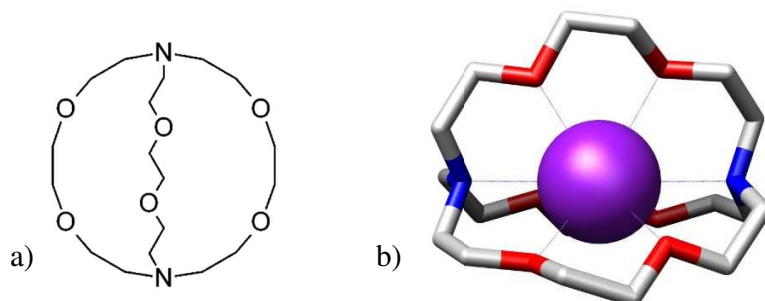


Figure 6: La reconnaissance sphérique : cryptates cationiques de ligands macrobicycliques.
a) Ligand macrobicyclique le plus courant, noté 2.2.2-Cryptand b) Cryptate formé par l’inclusion d’un cation dans le cryptant.

Le développement des systèmes informatiques démontre comment la miniaturisation de la technologie peut mener à une révolution. Les lauréats du Prix Nobel 2016, Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart et Bernard L. Feringa ont miniaturisé des modèles mécaniques, dirigeant la chimie vers une nouvelle dimension.

Une première étape vers la machine moléculaire a eu lieu en 1983, quand Jean-Pierre Sauvage réussissait à lier deux molécules en forme d'anneau entre elles, formant ainsi une chaîne, appelée caténane⁷.

La deuxième étape a consisté en la synthèse d'un rotaxane, par Fraser Stoddart en 1991⁸. Il a fait s'enfiler un anneau moléculaire autour d'une fine branche moléculaire et a démontré que l'anneau moléculaire était capable de se déplacer le long de l'axe. De là découlent d'autres de ses développements, tels qu'un ascenseur moléculaire⁹, un muscle moléculaire¹⁰ et une puce informatique moléculaire, pouvant stocker 160 kilobits de mémoire¹¹.

Enfin, en 1999, Bernard Feringa a été le premier ayant réussi à faire fonctionner un moteur moléculaire, dont la pale du rotor tourne continuellement dans la même direction¹². En utilisant ces moteurs moléculaires, il a fait tourner un cylindre en verre 10 000 fois plus gros qu'un des moteurs¹³, et il a aussi conceptualisé une nanovoiture¹⁴ (Figure 7¹⁵).

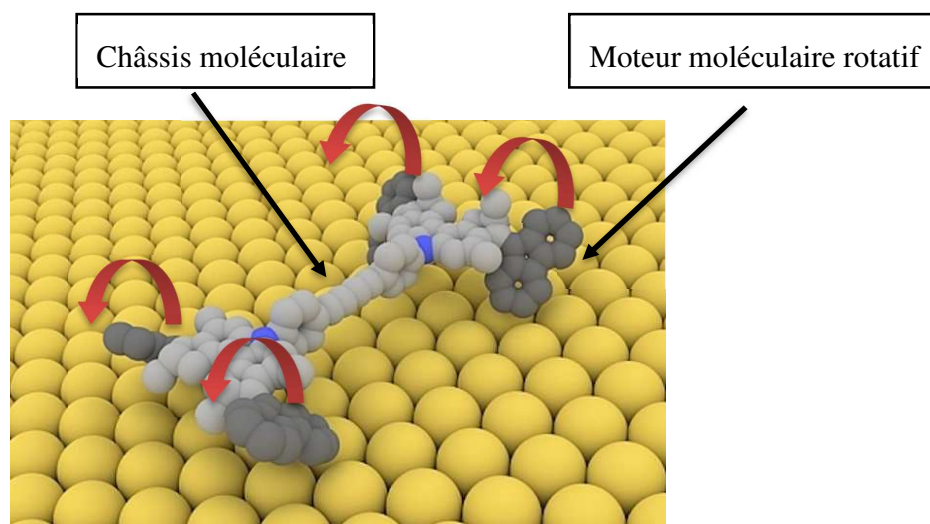


Figure 7: Illustration d'une nanovoiture composée d'un châssis moléculaire et de quatre moteurs pouvant être mis en rotation

En déposant la nanovoiture sur une surface de cuivre et en lui appliquant de l'énergie suffisante provenant des électrons d'un microscope à effet tunnel, les moteurs moléculaires effectuent une rotation de 180°.

Une autre pulsion termine le mouvement de rotation pour compléter un tour. C'est ainsi qu'en 2014, le moteur moléculaire a atteint les 12 millions de tours par seconde¹⁶.

Si la chimie supramoléculaire rassemble de plus en plus de travaux de synthèse au sein de la communauté scientifique, la nature regorge de précieuses illustrations.

Des exemples naturels de chimie supramoléculaire se retrouvent dans des biomacromolécules telles que l'ADN, acide désoxyribonucléique ou encore une protéine de kinésine (Figure 8).

Cette dernière, découverte en 1985¹⁷, est une protéine moteur composant les cellules eucaryotes¹⁸. Les kinésines sont chargées du déplacement de molécules, telles que des gaz ou du glucose, pour les amener là où elles sont demandées. Ce sont des composantes du transport intracellulaire.

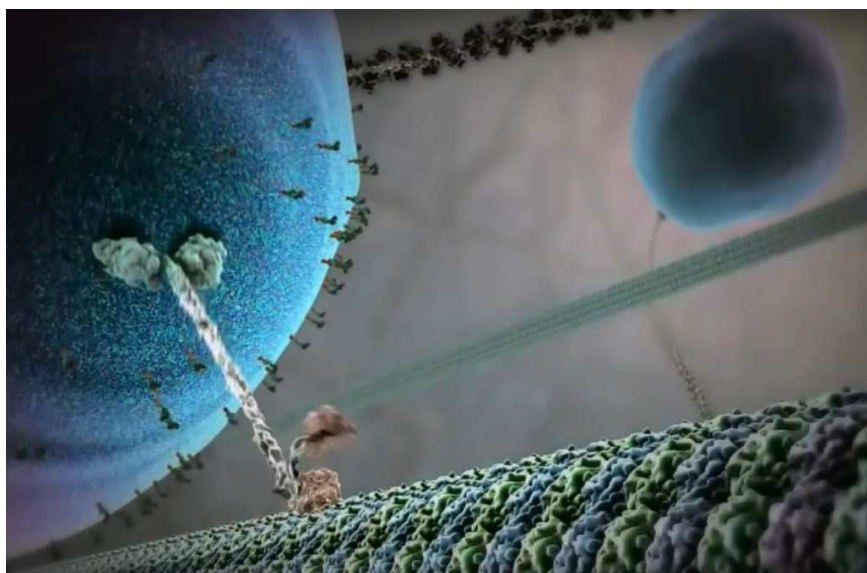


Figure 8: Illustration d'une protéine de kinésine transportant une molécule le long d'un microtubule

Les kinésines marchent comme une personne. En effet, elles rassemblent les trois critères de la marche d'un bipède. Premièrement, les pieds échangent de rôle à chaque pas, l'un étant en mouvement et l'autre stationnaire. Deuxièmement, le pied en mouvement effectue le double de la distance parcourue par la colonne principale. Enfin, l'ensemble alterne entre deux configurations : l'axe principal reposant sur la droite puis sur la gauche¹⁹. Par ailleurs, les microtubules (Figure 9) sont eux aussi une formidable

illustration de la chimie supramoléculaire. Un de leurs rôles est de servir de « rails » sur lesquels circulent les kinésines. Ils s'assemblent et se dispersent en fonction de la demande intracellulaire.

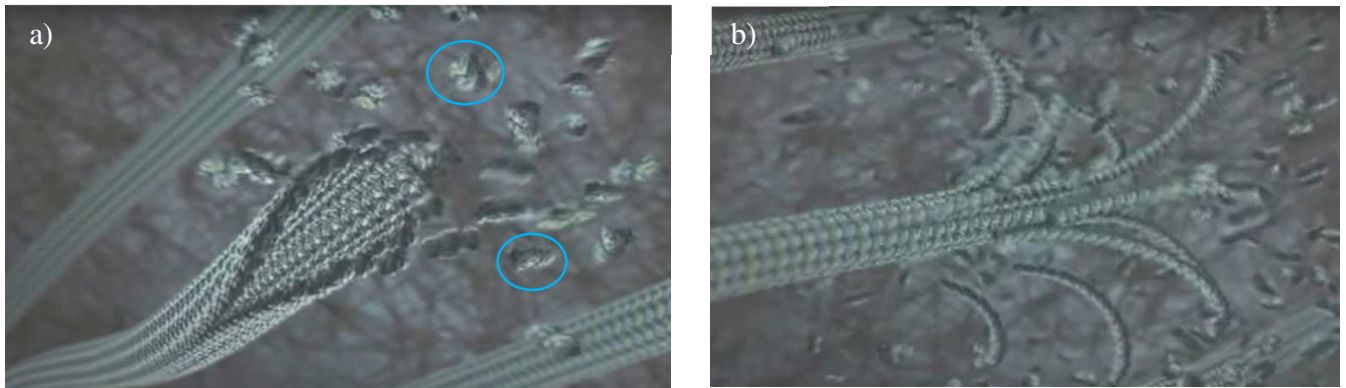


Figure 9: Illustration d'un microtubule; a) lors de son assemblage b) lors de sa décomposition

Chez les eucaryotes, les microtubules sont de longs tubes creux, composés de dimères α - et β -tubulines polymérisés²⁰. Sur la Figure 9, ces dimères sont illustrés par un double grain, en bleu. Les microtubules sont impliqués dans le maintien de la structure d'une cellule et, de concert avec les microfilaments et les filaments intermédiaires, ils forment le cytosquelette. Le microtubule peut changer de configuration entre les phases de croissance (Figure 9a) et de rétraction (Figure 9b)²¹. Ainsi, ces polymères forment un réseau au sein d'une cellule, s'adaptant de façon dynamique à ses besoins.

Le dernier exemple concerne l'ADN, Acide DésoxyriboNucléique. Il s'agit d'une molécule très longue, composée de deux brins se faisant face, formant ainsi une double hélice²² (Figure 10a).

Cette structure supramoléculaire est obtenue grâce à des interactions non covalentes, ou liaisons faibles : les liaisons "hydrogène" ou ponts H. En effet, chaque brin est formé par une succession de nucléotides.

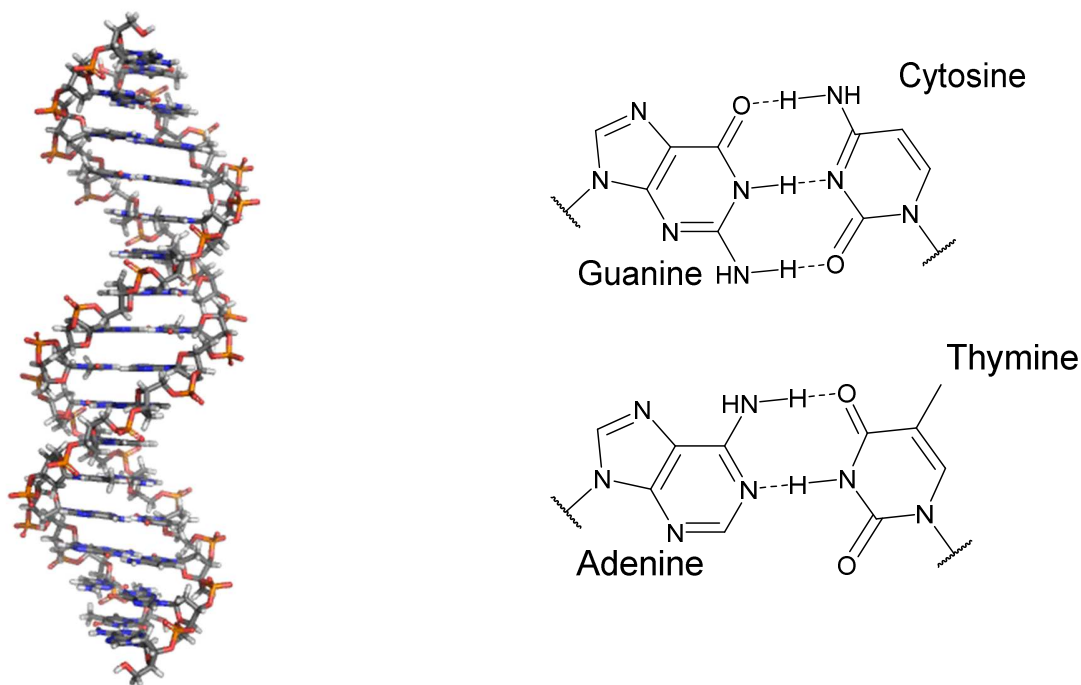


Figure 10: a) Portion d'ADN, les deux brins formant une double hélice b) Nucléotides reliés en paires spécifiques par des ponts H

L'hélice prend forme par la complémentarité entre les nucléotides. La cytosine se lie toujours à la guanine et la thymine toujours à l'adénine (Figure 10b). Les ponts H, liens issus de l'interaction entre les nucléotides, y sont représentés en pointillés.

La compréhension et l'exploitation des ponts H sont indispensables en chimie supramoléculaire et c'est le sujet sur lequel nous allons nous pencher dans la partie qui suit.

I.1.1. Les liaisons hydrogène, ou ponts H

Nous venons de présenter deux types d'interactions : les interactions covalentes et les interactions non covalentes. Parmi ces dernières, exploitées en chimie supramoléculaire, nous pouvons faire des distinctions selon leur nature. Le tableau qui suit (Figure 11) regroupe les interactions principales.




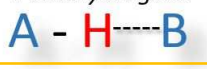

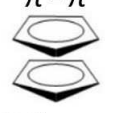

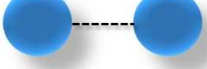
Interaction	Energie de liaison (kJ.mol ⁻¹)	Caractéristiques
 Ionique	25 - 85	Longue portée Non directionnelle
 Ion-Dipôle	10 - 50	Directionnelle
 Dipôle -Dipôle	< 1 - 12	Directionnelle
 Pont Hydrogène	< 1 - 40	Directionnelle La plus utilisée
 Halogène	< 1 - 40	Semblable au pont H
 $\pi - \pi$	< 1 - 12	Différents modes d'empilement
 Cation - π	< 1 - 20	Plus importante avec les systèmes π riches en électrons
 Van der Waals	< 2	Non directionnelle Très faible

Figure 11: Les principaux types d'interactions supramoléculaires

L'autoassemblage est le résultat d'un équilibre des interactions attractives et répulsives entre des composants qui incluent les interactions non covalentes comme les forces de Van der Waals, les interactions électrostatiques, les interactions hydrophobiques, les ponts hydrogène.

Les forces de Van der Waals proviennent de la fluctuation électromagnétique due au mouvement incessant de charges positives et négatives dans les atomes, les molécules et les matériaux, et elles sont principalement attractives entre les composants.

Les interactions électrostatiques proviennent des charges électriques et dipôles des atomes et des molécules; elles peuvent être attractives ou répulsives, ou même directionnelles, selon la répartition de la charge sur les composants.

Les interactions entre les unités aromatiques jouent un rôle important dans l'autoassemblage. En particulier, la force d'attraction non-covalente entre un donneur π tel que l'hydroquinone, et un récepteur π comme le bipyridinium, est appelée π -stacking, ou interaction π - π ²³.

Cependant, ce sont sur les liaisons hydrogène que nous allons porter notre attention, car il s'agit des interactions faibles les plus couramment utilisées.

L'atome d'hydrogène ne peut établir de lien covalent avec plus d'un atome, puisqu'il ne possède qu'un électron. Mais lorsque ce lien est formé, il présente une forte asymétrie, surtout lorsque l'atome partenaire est électronégatif, comme l'azote (N), l'oxygène (O), le soufre (S) et les halogènes. En effet, on peut l'assimiler à un anion portant un proton à sa périphérie. Dans cette situation, le proton peut attirer un second atome. C'est le cas entre les molécules d'eau, dont on utilise fréquemment l'exemple pour illustrer ce modèle²⁴. On parle alors de liaison hydrogène entre le premier atome, D, donneur de proton et le second atome, A, riche en électrons ou électronégatif (Figure 12).

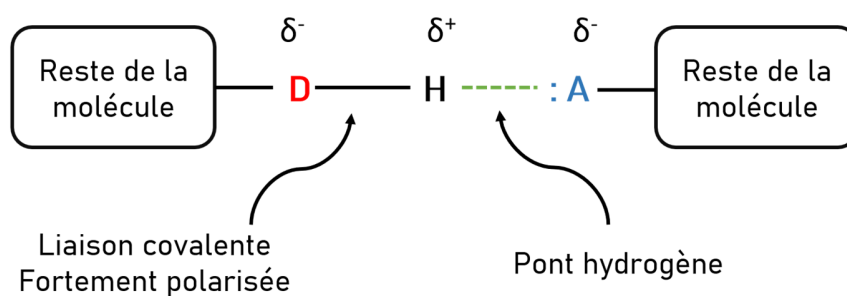


Figure 12: Illustration du pont H

Cette définition, basée sur le modèle électrostatique, reste toutefois très générale. En particulier, le terme *hydrogen bridge*²⁵ employé par Desiraju au lieu de *hydrogen bond* nous amène à considérer cette interaction au-delà de frontières fixées par la première définition²⁶.

L'énergie de cette interaction varie entre 0,2 et 40 kcal.mol⁻¹. Cela s'explique du fait que le phénomène varie entre des régions de transition aussi différentes que le lien covalent, l'interaction purement ionique,

le cation- π et Van der Waals²⁷. La longueur du lien entre H et Y va varier entre 1,2 et plus de 2,2 Å et les angles du pont H entre 180 et 90°.

Par ailleurs, les ponts H sont dits directionnels, c'est-à-dire qu'ils s'alignent dans l'axe de la liaison de valence et permettent d'avoir des architectures moléculaires très bien définies. Ainsi, le pont H prend part efficacement à la stabilisation de la conformation tridimensionnelle des biomacromolécules telles que l'ADN.

Par ailleurs, concernant l'influence des ponts H dans la conception des briques moléculaires, nous ne pouvons pas négliger la notion de coopérativité entre ces ponts, que l'on retrouve dans plusieurs cas de figure, en particulier la RAHB, *Resonance Assisted Hydrogen Bond*. Ce terme a été introduit au début des années 1990, par Gastone Gilli²⁸. La RAHB découle de l'action simultanée entre le renforcement du pont H et l'amélioration de la π -délocalisation qui se produit lorsque le donneur et l'accepteur sont connectés par un fragment court π -conjugué, tel qu'on peut l'observer dans $\cdots\text{O}=\text{C}-\text{OH}\cdots$ ou $\cdots\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{OH}\cdots$.

La RAHB est unique en chimie. Sa force résulte toujours de la correspondance de $\text{p}K_a$ du couple donneur-accepteur. Mais cette correspondance, au lieu d'être causée par les propriétés intrinsèques du couple, est générée par la consolidation du pont H lui-même, à cause de la résonance π à l'intérieur du fragment hétéroconjugué (Figure 13).

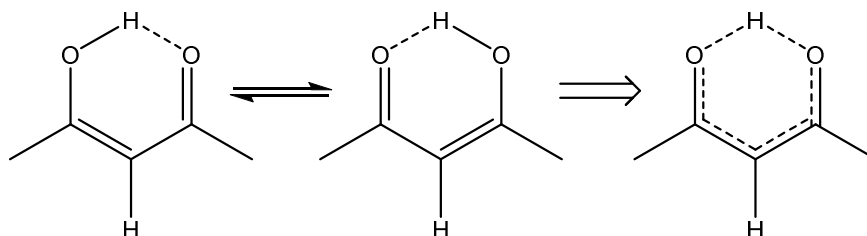


Figure 13: Exemple de la RAHB dans un éno1 β -dicétone

Au-delà d'une action intramoléculaire, la RAHB peut avoir un impact intermoléculaire. En effet, dans leur premier article à ce sujet, Gilli et ses associés ont écrit : “*nature itself may have taken advantage of the greater energy of RAHB to keep control of molecular associations whose stability is essential to life*”²⁹. ‘La nature elle-même peut avoir profité de cette grande énergie qu’est la RAHB pour garder le contrôle des associations moléculaires dont la stabilité est essentielle à la vie’.

Cette déclaration était fondée sur deux catégories d’observations, dont nous nous intéresserons à la première :

Dans le couplage ADN, dont nous avons parlé plus haut, les couples Thymine-Adénine et Cytosine-Guanine (Figure 14) sont liés en tant que dimères RAHB (en rouge) et le couplage C-G comprend un cycle beaucoup plus large de résonance HB (en bleu).

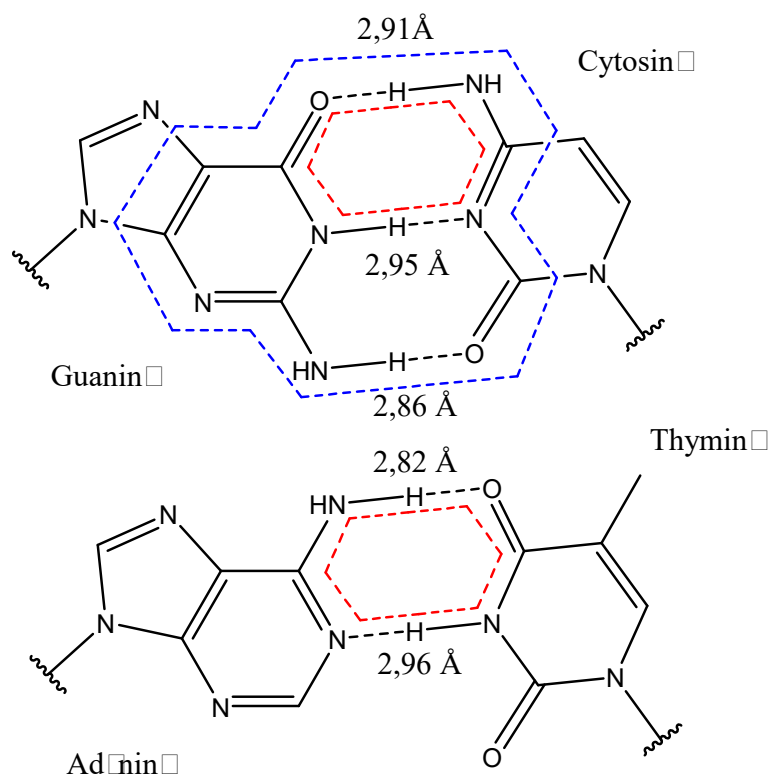


Figure 14: La RAHB dans l'ADN

La deuxième catégorie d'observation concerne la structure secondaire des protéines. Les résidus des hélices α et des feuillets β sont liés entre eux sous formes de chaînes R_1 -RAHB³⁰. Mais nous ne y attarderons pas plus.

Un autre cas qui pourrait nous intéresser dans l'influence de la RAHB en chimie supramoléculaire se trouve dans l'assemblage de benzotriamides (BTA), un motif supramoléculaire utilisé dans des applications variées. En effet, il a été démontré que l'interaction centrale (composée de trois ponts H amide) dans un heptamère BTA est 114% énergétiquement plus favorable par rapport à la formation de

la même interaction dans un dimère BTA, 71 % de ces interactions étant attribuées à la RAHB. En somme, la longueur des ponts H entre les motifs centraux de l'heptamère (2,97 Å) est plus petite que celle des motifs du dimère (3,05 Å)³¹ (Figure 15).

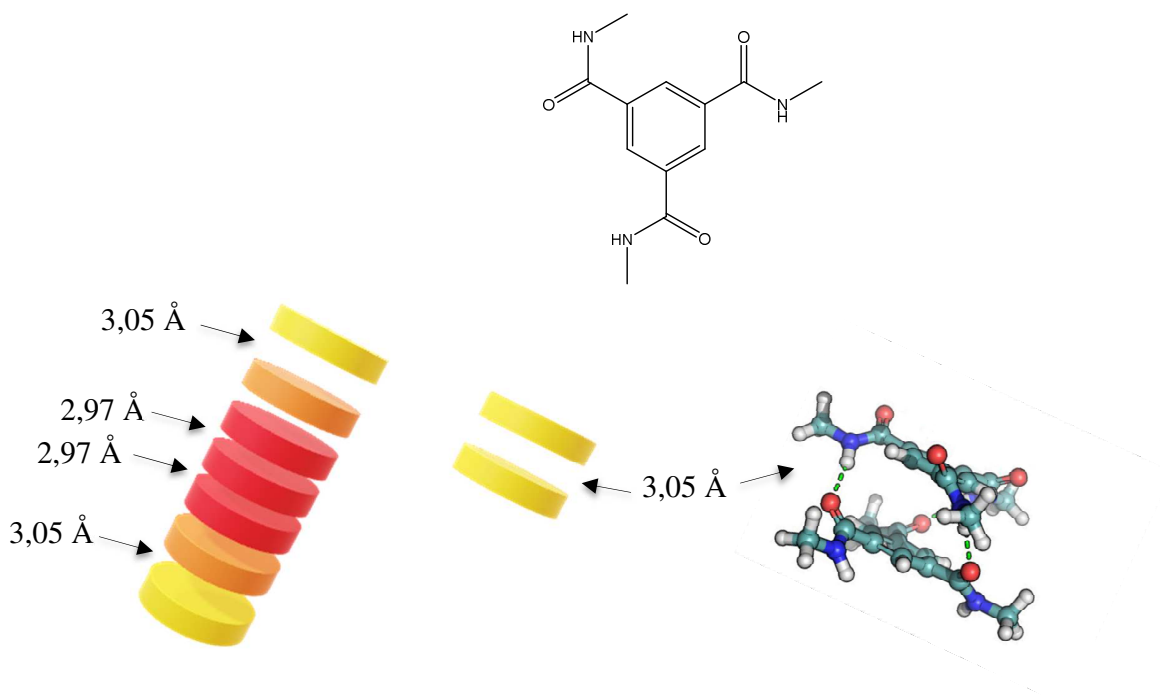


Figure 15: Modélisation des assemblages de BTA (schéma d'un monomère en haut) : les motifs centraux de l'heptamère (à gauche) sont plus rapprochés que ceux du dimère (au milieu et à droite)

I.1.2. Les nanotubes organiques

L'assemblage de petites molécules organiques utilisant les interactions non covalentes telles que les ponts H, l'empilement π - π , et des interactions hydrophobiques donne lieu à de longues chaînes polymériques, appelées polymères supramoléculaires³². En raison de la réversibilité de ces interactions non covalentes, les polymères supramoléculaires stockent et utilisent de l'information, exercent des fonctions de reconnaissance et d'adaptation, évoluant par eux-mêmes et s'auto-organisant, des caractéristiques non rencontrées dans les polymères covalents³³, tels que les nanotubes de carbone (Figure 16).

Des progrès rapides ont été réalisés dans le développement des nanomatériaux, comme les nanofils, les nanotubes, les nanoparticules et les nanocristaux, qui présentent des propriétés électroniques, magnétiques, optiques et mécaniques supérieures à celles de leurs équivalents macrométriques^{34,35,36,37}.

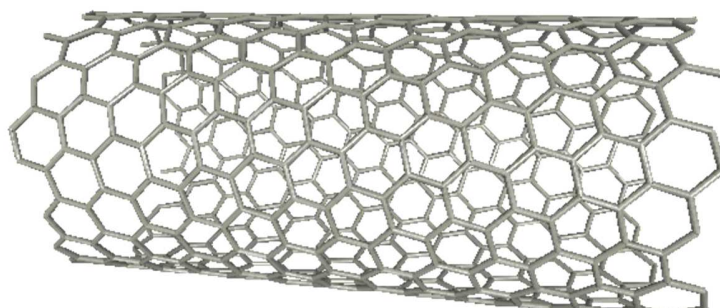


Figure 16: Un nanotube de carbone, un des objets très connus et très populaires, de nature covalente.

Ces matériaux sont extrêmement attrayants en tant que composantes potentielles pour diverses applications, par exemple l'électronique, les capteurs, la catalyse, les dispositifs magnétiques, l'administration de médicaments, l'ingénierie tissulaire, les canaux ioniques et l'imagerie médicale, car leurs propriétés physiques et chimiques sont ajustables par le contrôle de leur taille et de leur forme³⁸. Récemment, divers nanomatériaux inorganiques et à base de carbone, comme les nanocristaux et les nanotubes, ont été utilisés comme éléments de base pour assembler des dispositifs à l'échelle nanométrique. Certains de ces dispositifs présentent des améliorations importantes par rapport à ceux existants³⁹. Bien que ces dispositifs à l'échelle nanométrique soient sur le point d'être utilisés à des fins industrielles, il reste encore des problèmes à surmonter avec ces approches. Par exemple, jusqu'en 2017⁴⁰, les nanotubes inorganiques et à base de carbone ont été produits par des techniques coûteuses comme le dépôt de vapeurs chimiques; les instruments utilisés pour les préparer exigent habituellement un grand espace de laboratoire et de la main-d'œuvre. Les exigences de haute température pour les synthèses de nanomatériaux inorganiques et à base de carbone entraînent également une consommation d'eau à grande échelle et des coûts de production plus élevés.

Les polymères supramoléculaires sont devenus l'un des principaux piliers de la science des polymères^{41,42}. Au cours de la dernière décennie, l'accent de la recherche sur les polymères supramoléculaires est passé du contrôle de la force des interactions supramoléculaires à l'étude et à la compréhension du mécanisme des polymérisations supramoléculaires dans le but de réguler les propriétés des matériaux supramoléculaires.

De nombreux exemples existent et nous nous intéresserons plus particulièrement aux nanotubes organiques. Ils permettent d'étudier une grande variété de modes d'empilements et de structures, les

motifs structuraux pouvant être fondés sur des groupes aromatiques, des sucres, des bases azotées, des acides aminés ou des lipides. Par ailleurs, le domaine de la chimie supramoléculaire est enrichi au quotidien, grâce à la création et la modification de motifs, rendues possibles par l'éventail de réactions chimiques dont les scientifiques disposent.

On peut attribuer aux nanotubes organiques une ressemblance structurelle avec les zéolithes, et leurs domaines d'application se chevauchent, comme la catalyse, la séparation par exclusion et comme capteurs chimiques⁴³.

On les retrouve aussi en grand nombre dans les applications biologiques, grâce à leur popularisation en tant que canaux transmembranaires^{44,45}, avec la mise au point, en 1993, du design et de la cristallisation d'une nouvelle classe de nanotubes organiques basés sur des cyclopeptides, dont l'auto-assemblage se fait par ponts H⁴⁶.

Il est de plus en plus fréquent de parler des nanotubes comme vecteurs naturels pour les médicaments. En effet, la première et la plus importante raison est que leur taille est idéale pour l'internalisation dans les cellules. En moyenne, une cellule a une largeur de 7 μm et contient un noyau d'un diamètre de 2 à 3 μm . Les nanomatériaux se situent dans une gamme de taille similaire, tout comme les protéines et les autres structures macromoléculaires présentes à l'intérieur des cellules, et sont donc prêts à tirer parti du système cellulaire existant pour faciliter l'administration de médicaments⁴⁷.

En particulier, les nanotubes fonctionnalisés peuvent cibler des cellules spécifiques, être ingérés, puis libérer leur contenu en réponse à un déclencheur chimique. Cela aura des répercussions importantes sur le traitement futur des patients, en particulier ceux qui souffrent de cancer, pour lesquels la nature non spécifique de la chimiothérapie tue souvent des cellules normales saines. Jusqu'à maintenant, la recherche a surtout consisté en des expériences portant sur la toxicité, la biocompatibilité, la solubilité, la fonctionnalisation et l'absorption cellulaire. Plus récemment, le chargement et le déchargement de cargaisons moléculaires ont pris de l'ampleur grâce à des recherches expérimentales et théoriques⁴⁸.

Au cours de la dernière décennie, de nombreux nanotubes organiques différents ont été présentés et discutés du point de vue du mécanisme de formation. On a un exemple flagrant de cet engouement, alors que trois groupes de recherche distincts ont découvert indépendamment et simultanément l'auto-assemblage d'architectures nanotubulaires à partir d'amphiphiles formant des bicouches^{49,50,51}.

Si la formation de certains nanotubes organiques repose ainsi sur des structures membranaires bicouches, une grande partie des types de formation de nanotubes repose sur l'empilement supramoléculaire et particulièrement sur l'empilement de nanocycles.

Théoriquement, il existe de nombreuses façons de concevoir des structures tubulaires creuses dont les extrémités sont ouvertes.

Les structures creuses peuvent avoir la forme de tonneaux par assemblage de sous-unités en tubes (Figure 17).



Figure 17: Assemblage en tonneau, chaque cylindre étant une hélice alpha

Parmi les exemples de ce motif, mentionnons les pores transmembranaires formés par les protéines β en baril, comme l'hémolysine α du staphylocoque doré et les porines, ainsi que les hélices α de la toxine du choléra et le canal potassique (Figure 18⁵²). Au niveau des protéines, les structures secondaires et tertiaires offrent une multitude de possibilités pour former des tonneaux supramoléculaires.

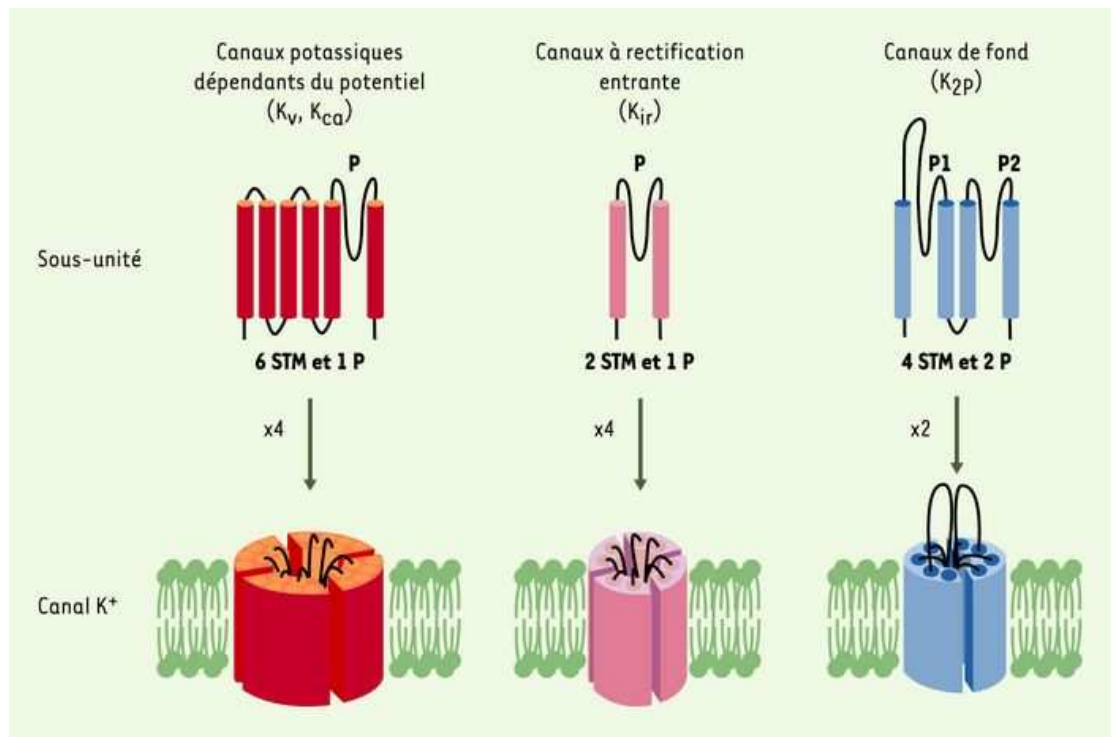


Figure 18: Canaux potassiques, assemblages moléculaires en tonneau à travers la membrane cellulaire

Les précurseurs linéaires peuvent former des structures tubulaires en s'enroulant en conformations creuses et hélicoïdales. Ce motif est illustré par des structures hélicoïdales β formées dans la gramicidine A (Figure 19), un antibiotique naturel, qui possède la particularité de se retrouver sous forme de simple hélice ou d'une double hélice.

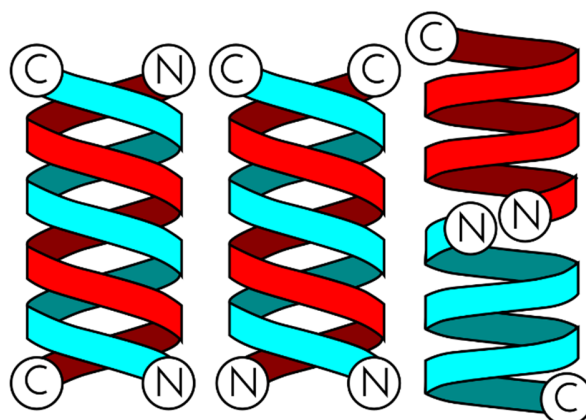


Figure 19: Assemblage hélicoïdal, structure type de la gramicidine A

Enfin, les matrices tubulaires peuvent être préparées à partir de l'empilement de macrocycles (Figure 20) ou de portions de disques qui s'assemblent de façon complémentaire dans le but de former un cercle ou un disque (Figure 21).

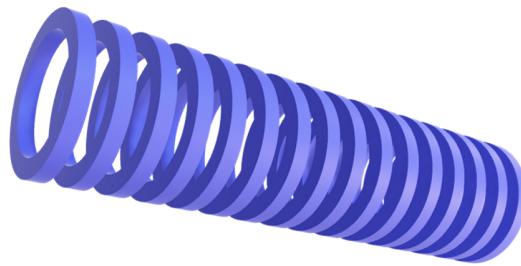


Figure 20: Nanotube par empilement de macrocycles

L'auto-assemblage de la protéine externe du virus de la mosaïque du tabac (TMV) est sans doute l'exemple biologique le plus connu de ce motif (Figure 21).

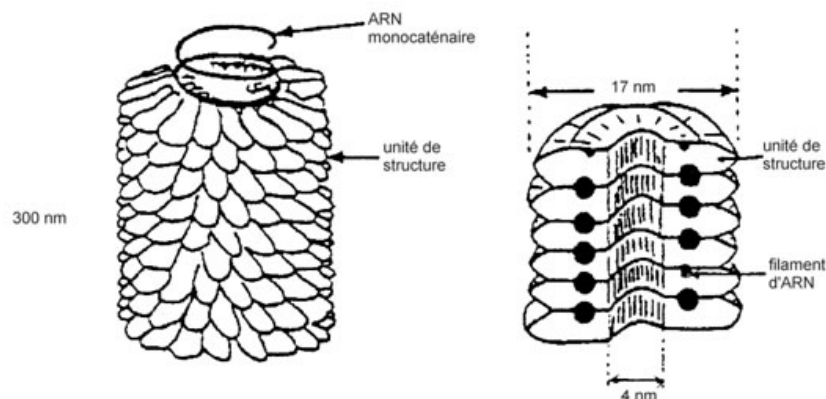


Figure 21: Formation par empilement de secteurs, typique du virus de la mosaïque du tabac

Les assemblages tubulaires organiques sont intéressants en raison de leurs nombreuses applications possibles, dont beaucoup sont évidentes rien qu'en considérant les systèmes biologiques. Par exemple, des structures tubulaires creuses servent de canaux d'information chimique sous forme de canaux

ioniques transmembraires⁵³ et fournissent des chambres de réaction fermées, comme le démontrent les protéines chaperonnes⁵⁴ et le proteasome⁵⁵, protéine de dégradation. Les surfaces internes cylindriques des compartiments protéiques favorisent l'activité enzymatique grâce à la complémentarité des groupes fonctionnels et à la catalyse chimique. De plus, la forme en elle-même du cylindre permet une sélectivité en fonction de la taille du substrat. L'aquaporine, une protéine membranaire, offre une démonstration frappante, car elle ne transporte que de l'eau à travers son pore central, discriminant ainsi toutes les autres petites molécules polaires⁵⁶.

Inspirés par les fonctions remarquables des structures tubulaires en biologie, de nombreux travaux de recherche se sont concentrés sur la construction de tubes synthétiques plus simples pour une application en tant que capteurs ioniques spécifiques, des vaisseaux de réaction moléculaire facilement adaptés, des tamis moléculaires ou des systèmes de transport fluide à nano échelle. Un effort tout aussi intense a visé à appliquer les principes de conception issus de la biologie à la construction de matériaux tubulaires fonctionnels sans analogue biologique connu. Des exemples comprennent des composants d'affichage à cristaux liquides et des matériaux biréfringents.

I.2. Vers des vecteurs médicaux

Dans la nature, les nanomatériaux biologiques sont synthétisés dans des conditions ambiantes dans un laboratoire microscopique naturel, comme une cellule. Les molécules biologiques, comme les peptides et les protéines, subissent des processus d'auto-assemblage *in vivo* et *in vitro*, et ces monomères sont assemblés dans diverses structures à l'échelle nanométrique à température ambiante et à pression atmosphérique. Les nanostructures peptidiques auto-assemblées peuvent être organisées pour former des nanofils, des nanotubes et des nanoparticules grâce à leurs fonctions de reconnaissance moléculaire.

Reposant sur ces modèles de la nature, il est intéressant d'utiliser, dans diverses applications, les auto-assemblages moléculaires de peptides synthétiques comme blocs de construction à l'échelle nanométrique. En effet, ils sont robustes, pratiques et abordables en raison de leurs avantages de reproductibilité, de la capacité de production à grande échelle, en raison aussi de la monodispersion qui leur est spécifique et des méthodes expérimentales plus simples qui leur sont associées. Il est également avantageux d'ajouter des fonctionnalités intelligentes aux positions souhaitées dans les nanoobjets grâce à des synthèses chimiques et peptidiques bien établies. Ces caractéristiques sont devenues le moteur de

la recherche et du développement d'assemblages de nanotubes à base de peptides pour des applications biologiques et non biologiques⁵⁷.

Depuis quelques années, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques pose de sérieux problèmes dans le monde de la santé.

La nature produit des antibiotiques comme les très célèbres pénicillines et céphalosporines, la vancomycine, l'amphotéricine, que nous pouvons utiliser tels quels ou dont nous pouvons nous inspirer pour concevoir de nouveaux agents thérapeutiques entièrement synthétiques. Il demeure toutefois de nombreux autres agents tout aussi prometteurs, mais qui n'ont pas rejoint les rangs des antibiotiques prescrits aussi régulièrement, tels les peptides linéaires comme les gramicidines, ou macrocycliques comme la valinomycine, les enniatines et les mannopeptimycines.

Le point commun entre toutes ces molécules est qu'elles ont la propriété de s'insérer dans les membranes pour conduire ultimement à la mort cellulaire. La mort résulte invariablement de l'incapacité des cellules à maintenir le déséquilibre vital entre les concentrations intracellulaires et extracellulaires des différents électrolytes (voir le lien avec les canaux potassiques, Figure 18). Ces molécules sont en fait capables d'agir comme transporteurs ou de former des canaux transmembranaires, ces derniers étant de fait des « trous » dans les membranes.

La Figure 22 l'illustre bien : l'amphotéricine B (AmB) forme un complexe avec l'ergostérol présent dans la membrane des levures et champignons sensibles pour former des pores, augmentant ainsi la perméabilité de la membrane fongique. Ces canaux sont perméables aux cations, comme le potassium (K^+) qui sort du cytoplasme. Cela induit la mort de la cellule fongique, par déplétion en K^+ intracellulaire⁵⁸.

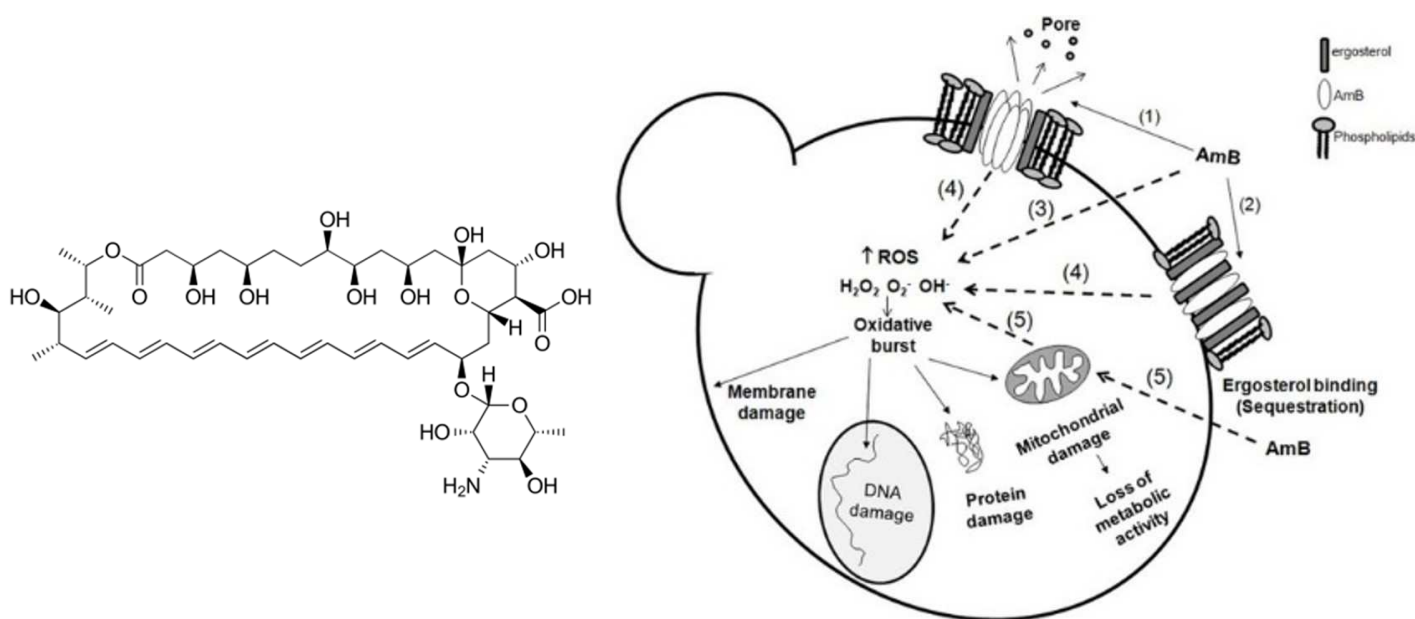


Figure 22: Représentation de l'amphotéricine B (gauche) et son mode d'action sur les cellules fongiques (droite). Dans la portion de droite, l'amphotéricine B est représentée par AmB.

Le même principe de cure peut être appliqué, non plus sur des cellules bactériennes, mais sur des cellules eucaryotes, lorsque celles-ci sont dérangées, dans le cas du cancer⁵⁹.

Un des problèmes concernant le transport de médicament est la lipophilicité élevée de plusieurs anticancéreux qui ne peuvent pas être transportés dans le sang sous forme libre. L'utilisation d'un vecteur de tels médicaments vers des organes cibles de l'organisme peut permettre d'améliorer cette faible biodisponibilité, la dose efficace et la tolérance.

La vectorisation est un procédé qui va consister à administrer des médicaments sélectivement à la cellule malade (à l'aide de capteurs), afin d'éviter aux cellules saines d'être affectées par ce médicament. Le gros avantage est que l'on peut cibler les cellules bactériennes ou cancéreuses et surtout doser la quantité de médicament à administrer^{60,61}. La petite taille et la biocompatibilité des nanovecteurs les font aisément pénétrer dans l'organisme. Ces objets ne sont pas reconnus par le système immunitaire.

I.2.1. Les cyclopeptides

Bien que le concept de l'utilisation de nanomatériaux biologiques, tels que les nanotubes peptidiques, comme éléments de base pour la synthèse de superstructures prend de l'ampleur ces dernières années, l'auto-assemblage des peptides est étudié depuis longtemps dans le cadre d'études scientifiques de base menées dans les domaines de l'agrégation moléculaire et de la médecine⁶². L'auto-assemblage supramoléculaire fait l'objet d'études approfondies depuis des décennies, car on a largement observé que de nombreuses molécules s'agglomèrent par des interactions non-covalentes, comme le pont H et les interactions hydrophobes. Par conséquent, le contrôle des structures agglomérées est rapidement devenu un domaine de recherche populaire pour les chimistes. Étant donné que les peptides et les protéines sont assemblés efficacement en structures exactes avec certaines fonctionnalités dans les systèmes biologiques au moyen de leurs fonctions de reconnaissance intelligentes, ils ont été étudiés comme systèmes modèles pour les autoassemblages supramoléculaires complexes. Par exemple, les fibres filées par les araignées présentent des propriétés mécaniques exceptionnelles, en raison de leur microstructure, par rapport aux nanofibres synthétiques. S'inspirant de ces fibres d'araignée comme systèmes modèles, diverses nanofibres artificielles ont été auto-assemblées⁶³.

Une autre motivation pour étudier l'agrégation peptidique/protéine est de comprendre le mécanisme pour les maladies à prions et neurodégénératives, telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson; l'agrégation de polymères peptidiques formant des fibrilles amyloïdes, causant diverses maladies neurologiques^{64,65}.

L'utilisation des autoassemblages moléculaires comme blocs de construction à l'échelle nanométrique est fiable, pratique et abordable en raison de leurs avantages de reproductibilité, de production à grande échelle, de monodispersion et de procédures expérimentales plus simples. Des études ont montré que la séquence d'acides aminés contrôle les structures assemblées et leurs propriétés physiques, ce qui est avantageux pour l'application d'autoassemblages peptidiques comme éléments constitutifs dans divers dispositifs⁶⁶.

En 1974, De Santis et ses collègues ont émis l'hypothèse que les nanotubes peptidiques pouvaient s'auto-assembler par l'empilement des monomères cyclopeptidiques⁶⁷. Plus tard, Ghadiri et ses collègues ont démontré l'assemblage de nanotubes à partir de cyclopeptides⁶⁸. La Figure 23 montre un mécanisme typique d'auto-assemblage des monomères de peptides cycliques par représentation schématique d'un D-L- α -cyclooctapeptide.

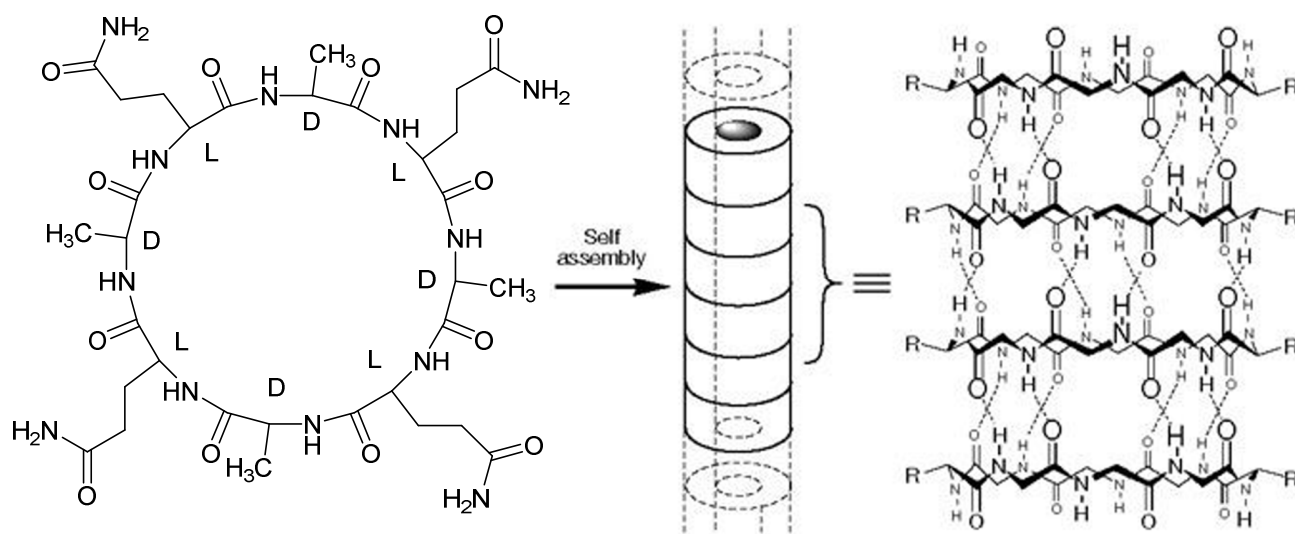


Figure 23: L'auto-assemblage tubulaire du D-L- α -cyclooctapeptide stabilisé par ponts hydrogènes

Les anneaux peptidiques sont empilés grâce aux ponts H (en pointillés sur la figure), formant la colonne vertébrale entre des groupes d'amides voisins pour former les nanotubes peptidiques. Notons la conformation plate, en anneaux avec les groupements latéraux sur la surface externe. L'utilisation de la chiralité alternée sur les carbones aux positions α a eu comme effet d'orienter toutes les chaînes latérales vers l'extérieur du nanotube. L'autoassemblage est régi par les ponts hydrogènes formés entre les unités pour donner la structure supramoléculaire en feuillet β , ouverte aux extrémités et creuse au centre. Une partie des chaînes latérales est omise pour plus de clarté. Les macrocycles sont capables de s'empiler les uns sur les autres afin de former des tubes avec précision selon les forces faibles impliquées. De plus, il a été démontré qu'ils étaient capables de pénétrer la membrane cellulaire *in vitro* (Figure 24⁶⁹).

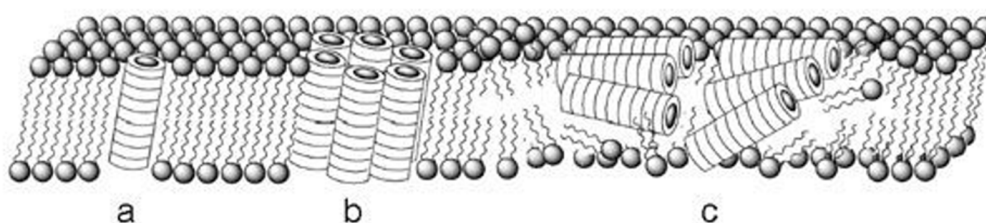


Figure 24: Les D-L- α -cyclooctapeptide peuvent adopter différents modes de perméation: a) pore intramoléculaire; b) conformation tonneau; c) tapis.

L'hypothèse lors de cette étude était que les peptides cycliques D,L- α correctement conçus puissent cibler et s'assembler de façon sélective dans les membranes bactériennes et exercer une activité antibactérienne en augmentant la perméabilité membranaire⁷⁰. En effet, dans des conditions qui favorisent les ponts H, telles que l'adsorption sur les membranes lipidiques, les peptides cycliques peuvent se superposer pour former des structures tubulaires décrites juste avant, présentant les chaînes latérales d'acides aminés sur la surface extérieure de l'ensemble.

I.2.2. Nanotube en tant que vecteur médicinal

Pour que tout médicament ou candidat atteigne l'efficacité thérapeutique optimale, il doit posséder une haute efficacité et une bonne sélectivité pour l'interaction avec une cible biologique ainsi que la capacité d'atteindre les concentrations dans les tissus cibles qui sont au-dessus d'un certain seuil. Les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) jouent un rôle essentiel dans la définition de la bonne disposition d'un médicament candidat, et donc son efficacité thérapeutique. L'optimisation de la structure chimique des meilleurs candidats vis-à-vis de l'ADME sont partie intégrante du paradigme de découverte des médicaments⁷¹.

Le problème majeur des nanotubes de Ghadiri est l'insolubilité *in vivo* de ces composés expliquée par la forte densité des ponts hydrogènes lors de la formation du tube.

De plus, ces nanotubes présentent de mauvais profils pharmacocinétiques, réduisant l'intérêt de les utiliser tels quels pour le transport de médicaments.

Le TPSA, *Topological Polar Surface Area*, est un paramètre très utile pour ce genre de prédiction. La superficie polaire est définie comme une somme des surfaces d'atomes polaires (oxygènes, azotes et hydrogènes attachés) dans une molécule. Il a été démontré que ce paramètre corrèle très bien avec l'absorption intestinale humaine, la perméabilité des monocouches Caco-2 et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique.

Les agents thérapeutiques ayant un TPSA de 60 Å² ou moins sont complètement absorbés, alors qu'à partir de 140 Å², ils ne le sont plus du tout⁷².

Le logP représente l'hydrophobicité de la molécule. L'hydrophobicité affecte l'absorption, la biocompatibilité, et à un degré moindre, les interactions avec les récepteurs, le métabolisme des molécules, ainsi que leur toxicité.

Le but de ces macrocycles étant de former des canaux à travers les membranes cellulaires et entraîner la mort des cellules bactériennes en provoquant une perte de cations, comme mentionné dans le cas de l'amphotéricine, il est important de considérer le diamètre interne des macrocycles et prouver que des

cations de sodium (Na^+) d'un diamètre de 3,8 Å et de potassium (K^+) d'un diamètre de 4,9 Å peuvent circuler à l'intérieur (Figure 25⁷³).

Selon les calculs réalisés, le D-L- α -cyclooctapeptide tel que présenté à la figure 23 présente un diamètre interne de 3,6 Å, un logP de -5,63 et un TPSA de 451,60 Å².

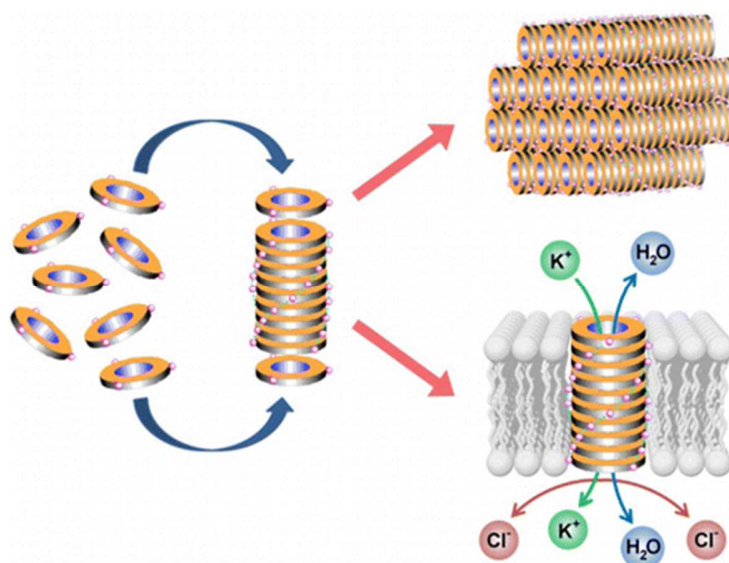


Figure 25: Formation de nanotubes à travers la paroi cellulaire, à l'intérieur desquels circulent des ions et molécules

CHAPITRE 1. OBJECTIFS ET STRATÉGIE

1.1. Introduction

Malgré la solidité des nanotubes de carbone, leur toxicité est très élevée et empêche leur utilisation en médecine⁷⁴. Pour pallier ce problème, de nombreuses études sont menées concernant l'exploitation d'un nouveau type de nanotubes, supramoléculaires. L'idée est de faire empiler par autoassemblage des « disques troués » et rigides grâce à des ponts H parallèles à l'axe du tube (Figure 26⁷⁵).

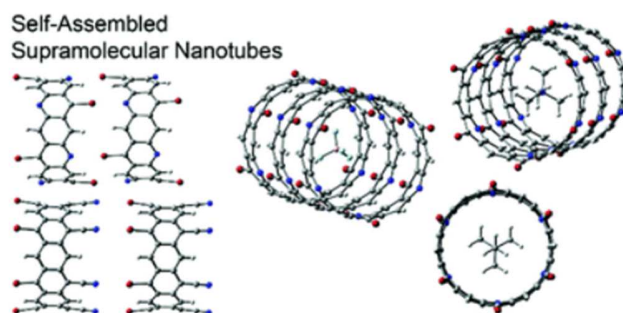


Figure 26: Formation de nanotubes par empilement de disques

Ce type de tubes, tels que formés par le D-L- α -cyclooctapeptide, portent un handicap important qui empêche leur utilisation dans des systèmes biologiques. En effet, au vu de la forte densité des ponts H, ils présentent une grande insolubilité.

A partir des années 2000, les étudiants du Professeur Yves Dory ont conçu des systèmes ayant une bonne solubilité dans les solvants organiques classiques.

Tel que décrit précédemment, l'autoassemblage de nanotubes est permis grâce à différentes méthodes. Les travaux du professeur Yves Dory sont orientés sur l'empilement de macrocycles contenant des amides. En effet, les peptides cycliques offrent la possibilité d'utiliser tous les avantages que peuvent procurer les acides aminés naturels ; que ce soit leur chiralité ou les diverses fonctionnalités qu'arborent les chaînes latérales. Néanmoins, l'utilisation directe des acides aminés pour la formation de nanotubes

entraîne invariablement une diminution de la solubilité du macrocycle. Cette conséquence est directement liée à la densité des liens amides impliqués dans des ponts hydrogènes inter-cycles.

Diminuer la densité des ponts H s'avère donc la meilleure solution pour améliorer la solubilité du système. La stratégie est alors de remplacer un lien amide sur deux par un lien alcène, en préservant une structure de taille similaire (Figure 27⁷⁶).

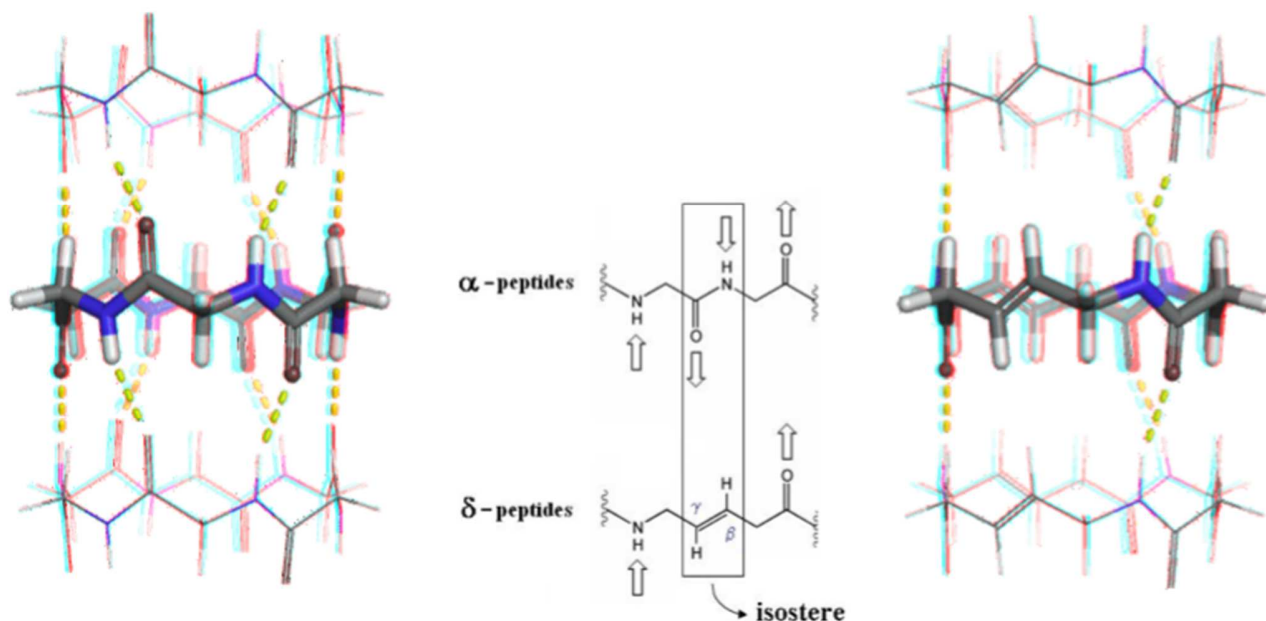


Figure 27: L'utilisation d'isostères d'amides, des alcènes trans, préserve l'empilement des macrocycles

Après quelques années de recherche, la deuxième génération des macrocycles (Figure 28⁷⁷) du laboratoire Dory est devenue la base sur laquelle les projets d'étude vont se succéder.

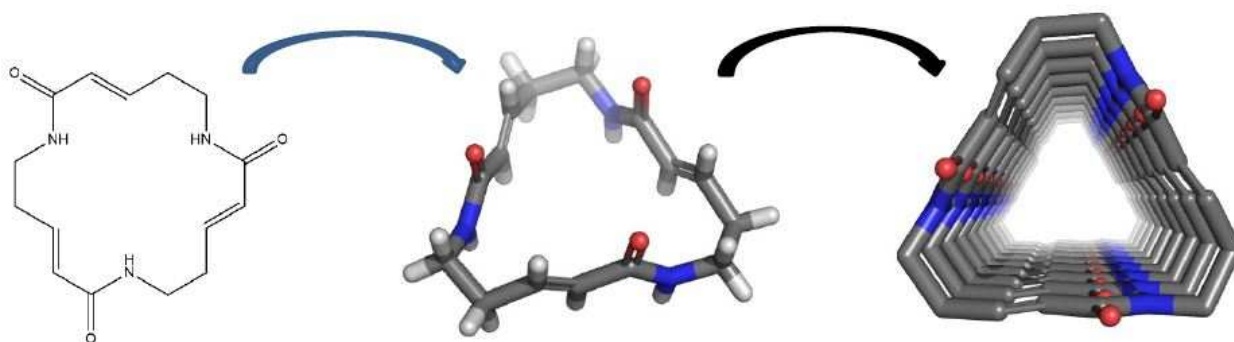


Figure 28: Analyse structurale du macrocycle de deuxième génération

Dans un premier temps, le macrocycle a été fonctionnalisé sur les chaînes latérales avec différents groupes fonctionnels (Figure 29⁷⁸).

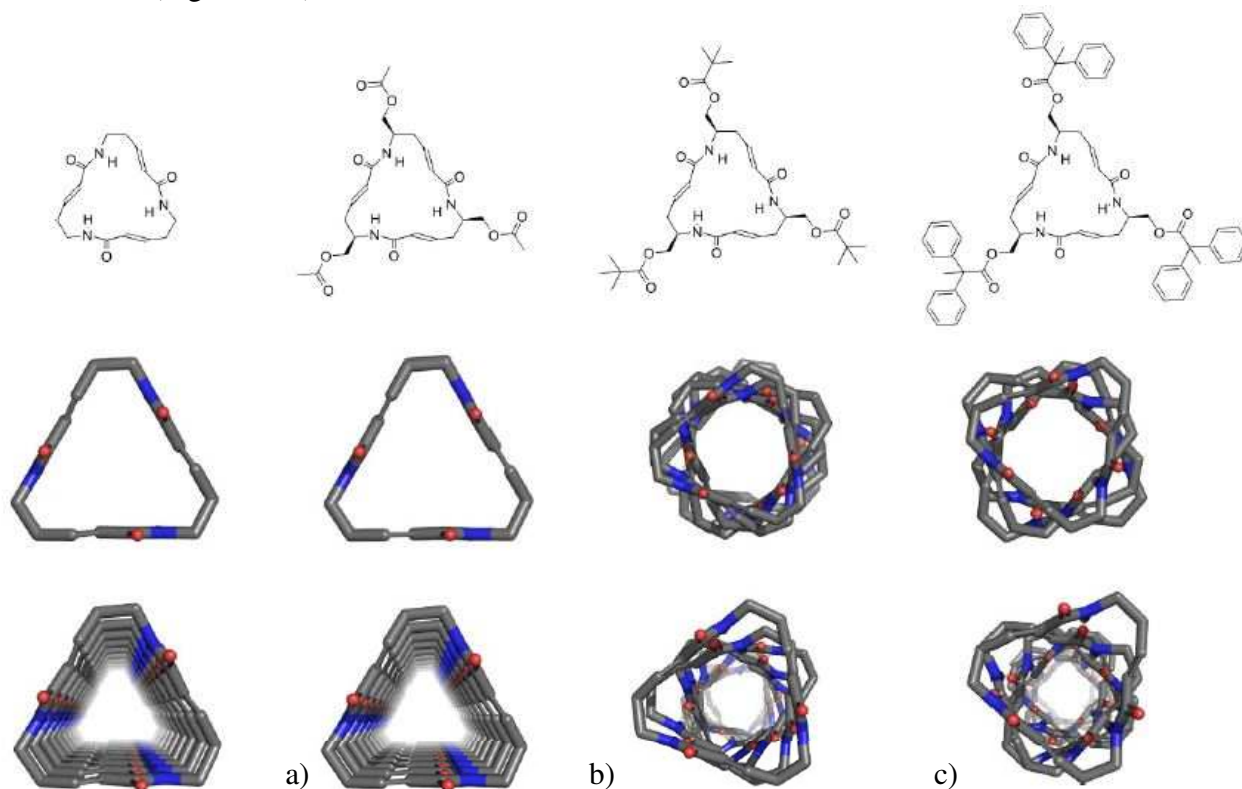


Figure 29: La formation des tubes pour les différents macrocycles (vue de dessus sans les chaînes latérales)

L'introduction de groupements volumineux n'affecte pas la formation du tube mais a une influence sur son organisation sous forme d'une « périodicité ». Pour le macrocycle a), l'ajout de groupements méthyle ne change ni l'organisation, ni la formation du tube. Concernant le macrocycle b), les groupements *tert*-butyle sur les chaînes latérales affectent l'organisation. On observe une « périodicité de 6 », c'est-à-dire que le macrocycle s'empile en effectuant un sixième d'une rotation de 360° à chaque étage. Les groupements *tert*-butyle amènent une gêne stérique, mais la formation du tube n'est pas affectée. Concernant le macrocycle c), les groupements diphényléthyle perturbent l'empilement avec cette fois-ci une « périodicité de 4 ». Comme précédemment, on constate un assemblage en tube. Ces résultats sont très surprenants, à cause de cette périodicité, mais très positifs, puisqu'il est conclu par Thomas que l'utilisation de groupements volumineux n'affecte pas l'autoassemblage tubulaire.

Sur la Figure 30⁷⁹, nous pouvons observer de profil le résultat de l'analyse concernant la formation des tubes. Les structures cristallisées forment des systèmes tubulaires grâce aux interactions hydrogène. L'empilement est régi par trois ponts H entre chaque paire de macrolactames.

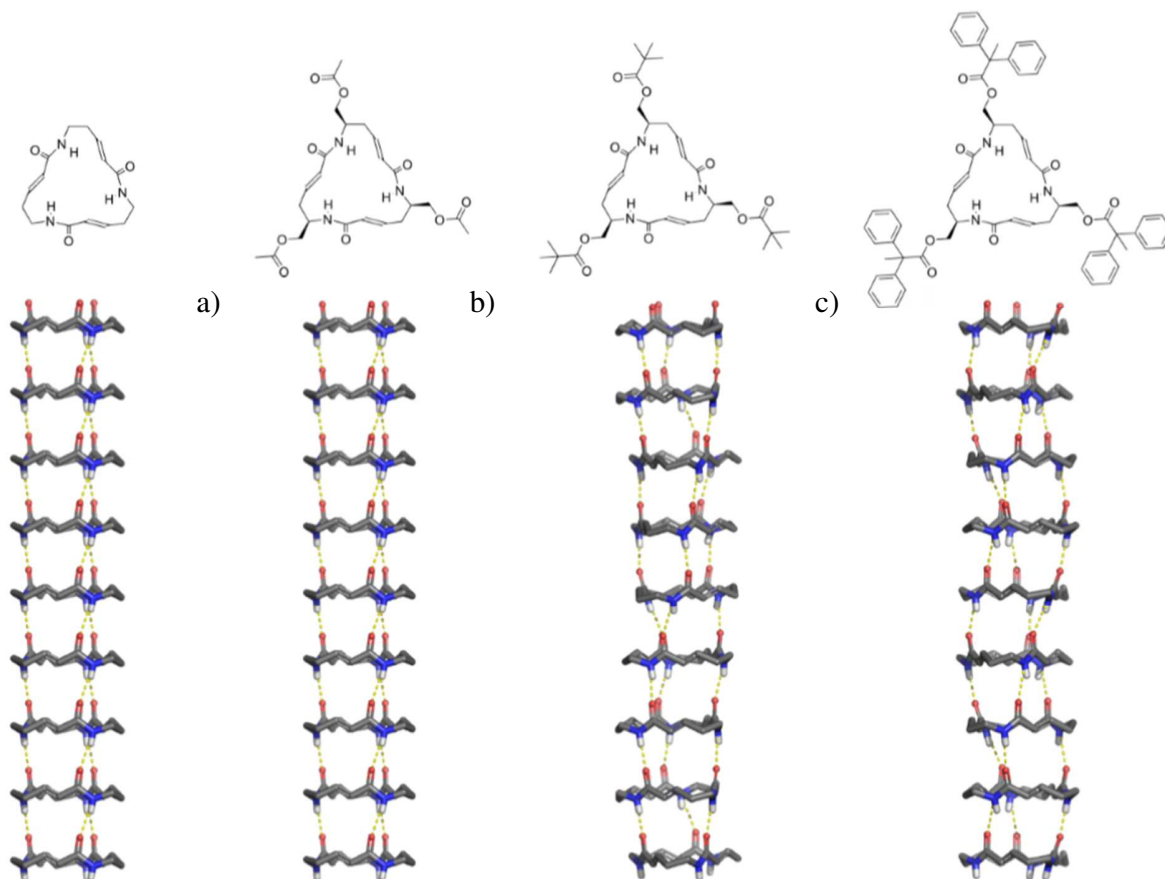


Figure 30: Empilement des différents macrocycles (vue de profil sans les chaînes latérales)

Les macrocycles **a**, **b** et **c** des figures 29 et 30, portant des groupements différents, améliorant la délivrance de la doxorubicine ont été synthétisés dans le cadre des recherches de Thomas Marmin. Des tests de toxicité MTT sur des cellules cancéreuses du sein humain et des cellules du rein humain ont été effectués avec le macrocycle **a**, en tant que transporteur libre, sous forme de triol, les liens esters des acétates ayant subi un clivage. Les différents tests ont démontré l'innocuité du composé à différentes concentrations⁸⁰.

La formation des nanotubes a bien lieu, avec des macrocycles seuls ou portant des groupements latéraux de différentes tailles. Par ailleurs, la non toxicité du macrocycle en tant que transporteur libre ⁸¹ encourage la suite des recherches sur ce type de macrocycles.

1.2. Agrandissement de la cavité interne des macrolactames

Comme expliqué plus haut, nous souhaitons former des nanotubes dont la cavité est assez grande pour permettre la circulation d'ions, perturbant ainsi la Na⁺/K⁺ ATPase des cellules ciblées.

Le design d'une molécule identique au macrocyle **A** (Schéma 1), mais possédant une cavité interne agrandie, a été élaboré. Il était nécessaire d'augmenter la taille des côtés du macrocycle **A**, tout en gardant sa forme triangulaire rigide.

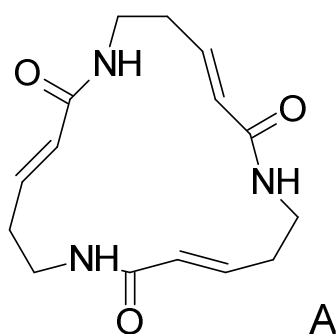


Schéma 1: Macrocycle **A**

Il a été trouvé que l'addition d'alcènes conjugués trans avec le groupe carbonyle permet de conserver la linéarité des côtés. L'idée a été de conserver les trois ponts éthane aux angles, tels que dans le macrocycle **A**, pour verrouiller la symétrie triple souhaitée (Schéma 2).

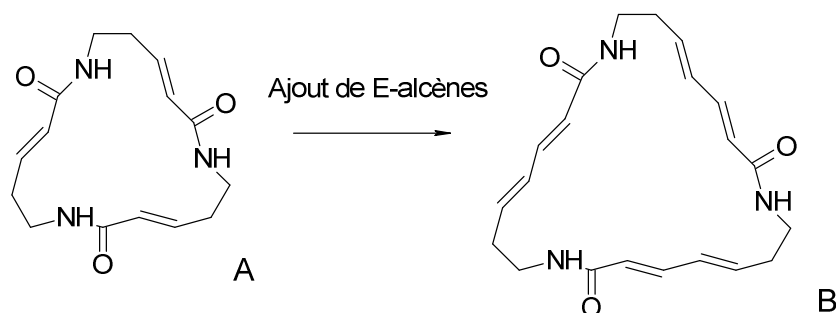


Schéma 2: Agrandissement du macrocycle **A** au macrocycle **B**

Le nouveau macrolactame **B** de symétrie C_3 contient alors trois systèmes de diénamides plats, ce qui rigidifie les côtés. La taille du cycle **B** a augmenté à 24 atomes. Mis à part sa taille, ses caractéristiques et son comportement sont similaires au macrolactame **A**. En effet, les amides sont tous orientés dans la même direction (Figure 31⁸²) et l'empilement est aussi assuré par trois ponts H entre chaque paire de macrolactames. L'addition des trois alcènes *E* conjugués forment un macrolactame triangulaire. De plus, ces macrolactames cristallisent aussi dans le même système trigonal et dans le groupe d'espace $R3c$, reflétant parfaitement le type de symétrie C_3 de **A**.

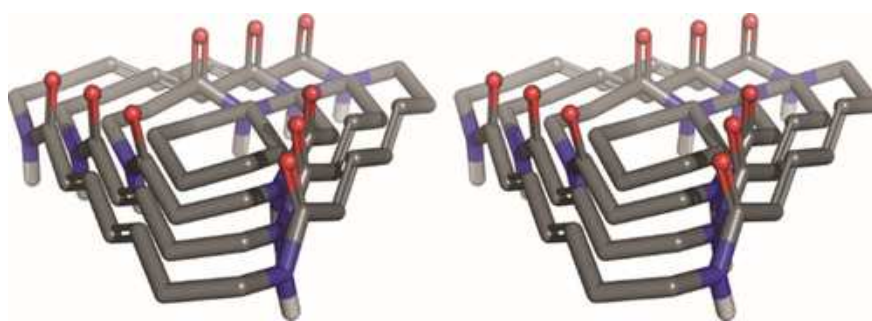


Figure 31: Conservation de l'orientation des chaînes lors de l'agrandissement des macrocycles

Le macrolactame **B** a été obtenu par macrocyclisation du tripeptide linéaire **8** (Schéma 3⁸³), lui-même découlant d'une séquence de six étapes, à partir de l'alcool **1**. L'aldéhyde **2**, obtenu par l'oxydation de Swern de l'alcool **1**, a été mis en réaction avec le phosphonate **3** dans une réaction de Wadsworth–Emmons pour produire le diène **4**. Son hydrolyse a donné l'acide correspondant **5**, activé juste après en ester pentafluorophényle (Pfp) **6**. Le couplage de l'amine libre, résultant de la déprotection Boc de **5**, avec l'ester Pfp **6** a donné le dimère **7**. De la même façon, le trimère linéaire **8** a été obtenu par le couplage de l'amine dimérique (après déprotection Boc de **7**) avec le même ester activé **6**.

L'activation de l'acide **8** (Pfp ester), a été suivie de la déprotection Boc, donnant le sel de TFA (trifluoroacetate) correspondant. Celui-ci a cyclisé suite à l'addition de la diisopropylethylamine (DIPEA)⁸⁴.

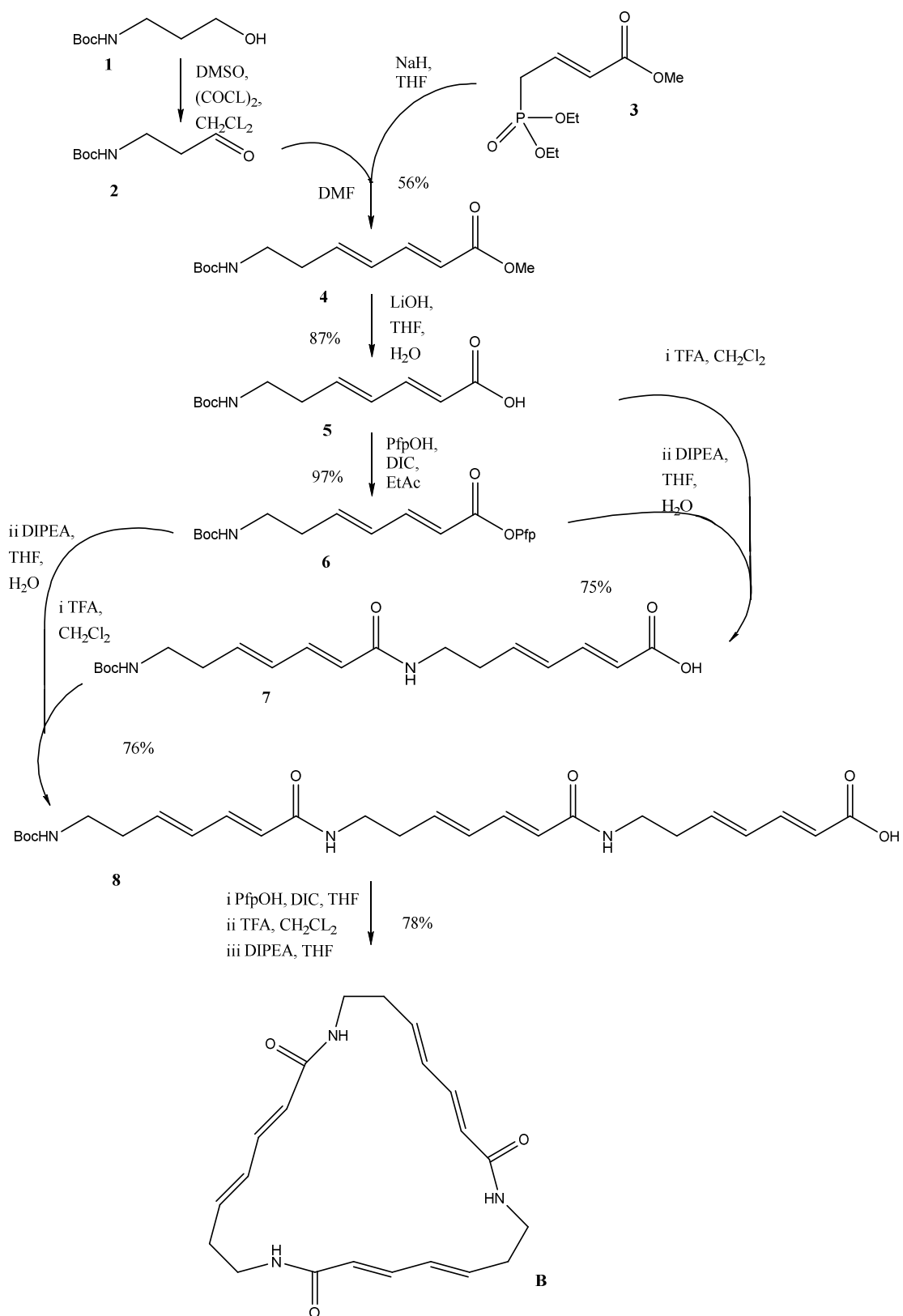


Schéma 3: Synthèse du macrolactame B

Lors de l'analyse du cristal obtenu, il a été observé de l'eau à l'intérieur de la cavité du nanotube, prouvant ainsi qu'une circulation d'éléments est possible⁸⁵.

1.3. Suite logique du projet

Après des résultats aussi encourageants, nous avons défini que mon projet de recherche principal consisterait en l'agrandissement du macrolactame B par l'ajout d'un lien alcène à chaque côté, pour donner le macrolactame C (Schéma 4).

L'ajout d'une double liaison C=C trans, permet de garder une structure plane et rigide qui facilite l'empilement, ce qu'une liaison simple n'aurait pas permis.

De plus, cette structure conserve les interactions hydrogènes tout aussi nécessaires à la formation des nanotubes.

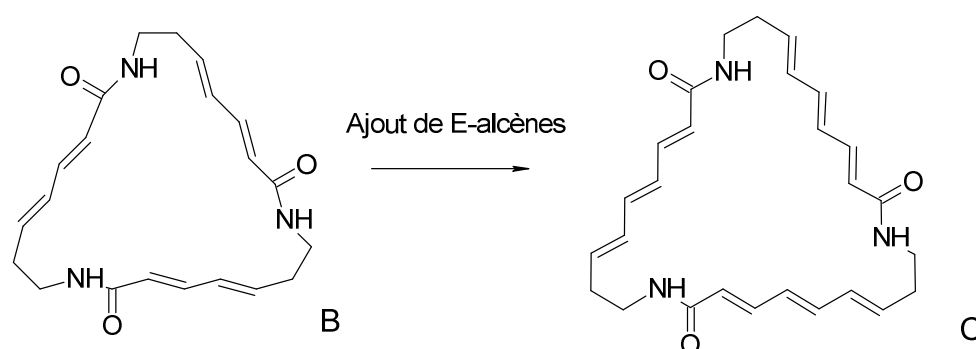


Schéma 4: Agrandissement du macrolactame B vers le macrolactame C

En effet, les calculs réalisés sur les différents macrocycles justifient la poursuite des recherches.

Une comparaison entre le diamètre interne des macrocycles, de leur logP et du TPSA nous permet de visualiser l'intérêt qui réside dans ce projet.

Les molécules comparées sont le cyclooctapeptide de Ghadiri, les macrolactames A et B de Dory et le macrolactame C à venir (Figure 32).

Nous utilisons pour cela le calculateur en ligne *Molinspiration*.

Le calcul du PSA (Polar Surface Area) de manière classique, est plutôt long, en raison de la nécessité de générer une géométrie moléculaire 3D parfaitement conforme et de déterminer la surface exacte soi-même. De plus, les calculs nécessitent des logiciels spécialisés pour générer les structures moléculaires 3D et déterminer la surface.

À l'ère actuelle du développement de médicaments façonnés par le *screening* à haut débit et la chimie combinatoire, le dépistage rapide de la biodisponibilité de bibliothèques virtuelles composées de centaines de milliers, voire de millions de molécules est nécessaire. C'est la raison pour laquelle nous utilisons cette boîte à outils de prédiction des propriétés moléculaires, appelée aire de surface polaire topologique - TPSA.

La méthodologie de calcul de la TPSA est décrite en détail dans la littérature⁸⁶. Brièvement, cette grandeur est évaluée par incrémentation : cette méthode est basée sur la sommation des contributions de la surface tabulées des fragments polaires.

$$TPSA = \sum n_i C_i$$

avec :

- n_i : le nombre ou l'ordre des substituants;
- C_i : la contribution desdits constituants à la polarité de la molécule

Ces contributions fragmentaires ont été déterminées par ajustement aux moindres carrés du PSA 3D calculé pour chacun des 34 810 médicaments du World Drug Index. La TPSA fournit des résultats aussi fiables que la méthode classique 3D du PSA, les calculs, cependant, étant de deux à trois ordres de grandeur plus élevés.

Le coefficient de partition octanol-eau logP est utilisé dans les études de QSAR (*Quantitative structure–activity relationships*) et la conception rationnelle des médicaments comme mesure de l'hydrophobicité moléculaire. Le logP est également devenu un paramètre clé dans les études du comportement environnemental des produits chimiques.

La méthode de prédiction du logP mise au point sur *Molinspiration* est basée sur les contributions du groupe. Celles-ci ont été obtenues en ajustant le logP calculé avec le logP expérimental pour une plage d'étude de plus de douze mille molécules, pour la plupart de type médicamenteux. De cette façon, des valeurs d'hydrophobicité pour 35 petits fragments simples "basiques" ont été obtenues, ainsi que des valeurs pour 185 fragments plus grands, caractérisant la contribution intramoléculaire des ponts H sur les logP et interactions électrostatiques.

La méthodologie de *Molinspiration* pour le calcul du logP est très fiable et est capable de traiter pratiquement toutes les molécules organiques et la plupart des molécules organométalliques.

Pour 50,5% des molécules, le logP est prédit avec une erreur de 0.25, pour 80,2% avec une erreur de 0.5 et pour 96,5% avec une erreur de 1.0. Seul le logP de 3,5 % des structures est prédit avec une erreur supérieure à 1,0.

Les paramètres statistiques énumérés ci-dessus classent *Molinspiration* comme l'une des meilleures méthodes disponibles pour la prévision du logP⁸⁷.

Ci-dessous, le Tableau 1 présente les résultats découlant de ces calculs.

Tableau 1: Comparaison entre les macrocycles A, B, C et le D-L- α -cyclooctapeptide en termes de diamètre interne, logP et TPSA.

	Macrocycle A	Macrocycle B	Macrocycle C	D-L- α -cyclooctapeptide
Diamètre interne	2,0 Å	3,7 Å	5,4 Å	3,6 Å
LogP	-0,41	1,42	2,98	-5,63
TPSA	87,29 Å ²	87,29 Å ²	87,29 Å ²	451,60 Å ²

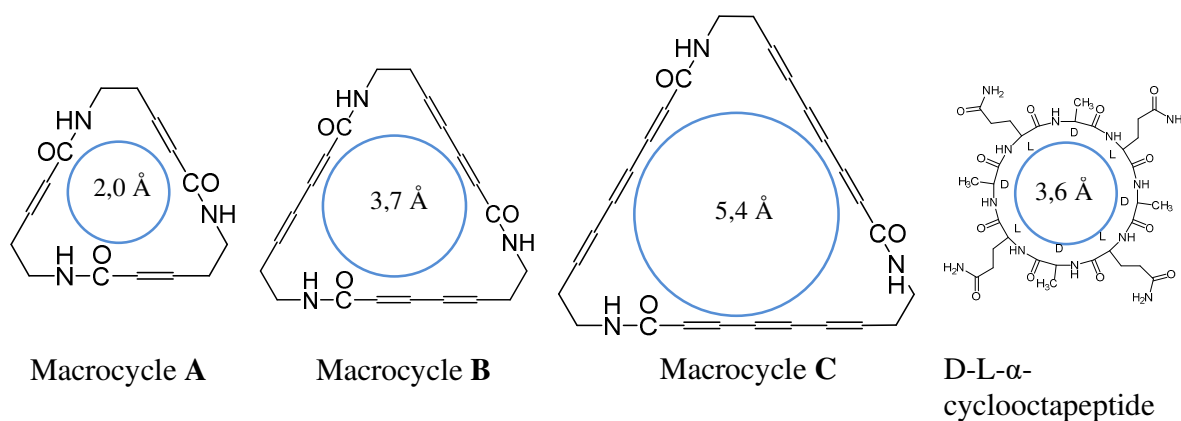


Figure 32: Les molécules mises en comparaison

Les nouveaux macrocycles **A**, **B** et **C** de ce projet promettent théoriquement une perméation de la membrane cellulaire *in vivo*. En effet, les calculs démontrent un logP croissant et un TPSA constant,

favorable à ce genre d'applications, même en augmentant le diamètre interne des macrocycles, au contraire du cyclooctapeptide qui présente un TPSA bien supérieur à 140 Å² et un logP négatif.

Par ailleurs, alors que le macrocycle **B** était assez grand pour garder une molécule d'eau dans sa cavité, le macrocycle **C**, d'un diamètre interne de 5,4 Å permettra la circulation de cations Na⁺ (d'un diamètre de 3,8Å) et K⁺ (d'un diamètre de 4,9Å), provoquant ainsi un dérèglement dans le mécanisme de la Na⁺/K⁺ ATPase.

Les nouveaux macrolactames qui ont été développés sont beaucoup plus lipophiles que les cyclooctapeptides de tailles identiques.

Ces molécules présentent donc une affinité accrue pour les membranes cellulaires.

De plus, leur empilement sous forme de nanotubes supramoléculaires est très fortement favorisé.

Elles ont donc toutes les caractéristiques nécessaires pour conduire à des antibiotiques innovants.

La recherche actuelle consiste donc à leur conférer une taille favorable pour permettre la circulation de certains ions dans leur cavité interne.

CHAPITRE 2. CONCEPTION DU MACROCYCLE TRIÈNE

2.1. Introduction

La synthèse du macrocycle triène (Macrocycle **C**) s'inspire, de façon générale, de celle du macrocycle diène (Macrocycle **B**), dans le sens où nous souhaitons procéder à la synthèse d'un chaînon linéaire qui sera cyclisé ensuite.

Le Schéma 5 est la proposition de synthèse élaborée par T. Marmin, sur laquelle nous nous sommes penchés, ainsi que trois autres étudiants avant le début de ce projet.

Le macrocycle **C** serait obtenu par macrocyclisation du tripeptide linéaire **17** (Schéma 5), lui-même découlant d'une séquence de neuf étapes, à partir de l'acide sorbique. L'ester **9**, obtenu par l'estérification de Fisher de l'acide sorbique, subit une bromation par une réaction radicalaire pour former le bromure **10**. Ce dernier est mis en réaction avec le triéthylphosphite, et forme le phosphonate **11**.

Dans un couplage de type Horner-Wadsworth-Emmons, le phosphonate **11** réagit avec l'aldéhyde tert-butyl (3-oxopropyl)carbamate pour former le triène **12**. L'hydrolyse du produit **12** donne l'acide correspondant **13**, activé par le pentafluorophenol juste après en ester pentafluorophényle (Pfp) **14**. Le couplage de l'amine libre, résultant de la déprotection Boc de **13**, avec l'ester Pfp **14** donne le dimère **7**. De la même façon, le trimère linéaire **16** est obtenu par le couplage de l'amine dimérique (après déprotection Boc de **15**) avec le même ester activé **14**.

L'activation de l'acide **16** (Pfp ester), est suivie de la déprotection Boc, donnant le sel de TFA (trifluoroacetate) correspondant **17**. Celui-ci cycliserait suite à l'addition de la diisopropylethylamine (DIPEA).

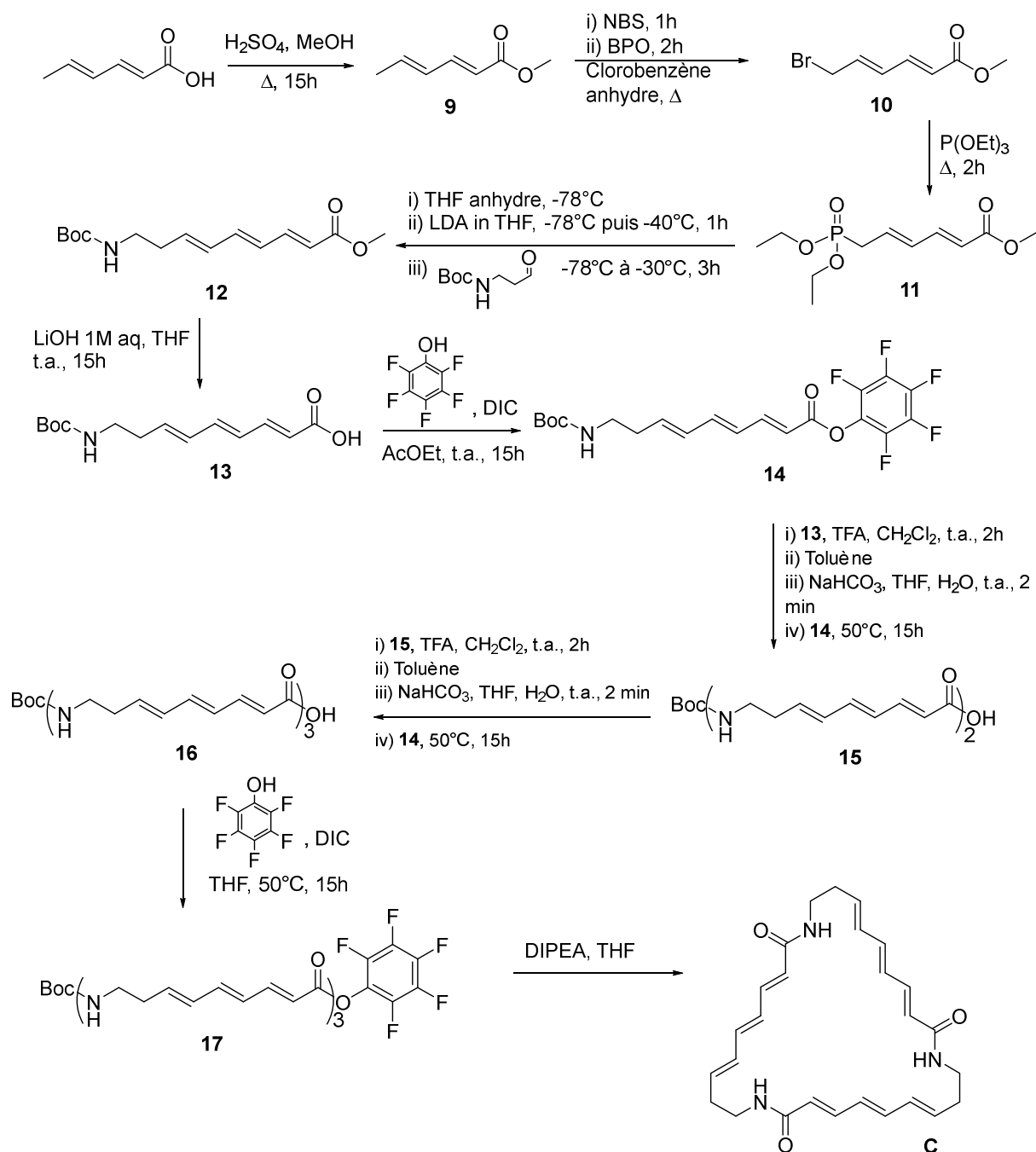


Schéma 5: Première proposition de synthèse pour le macrocycle C

Le mode de cyclisation proposé est la macrocyclisation, modèle fiable et rigoureux, mais nous avons essayé tout de même de réduire le nombre d'étapes en jouant sur la cyclisation.

En effet, nous avons deux voies de cyclisation à notre disposition.

La première, qui a été utilisée dans les projets précédents, est la macrocyclisation. Il s'agit d'une approche linéaire impliquant une synthèse plus longue, puisqu'il est nécessaire de préparer des synthons acycliques⁸⁸, **15**, **16** et **17** sur le schéma 5. Il faut donc construire un motif linéaire qui sera cyclisé par la suite (Figure 33⁸⁹).

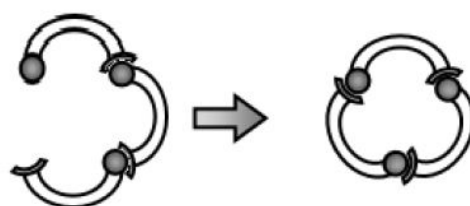


Figure 33: La macrocyclisation, une approche linéaire

La seconde est une méthode plus directe mais dont le résultat est aléatoire, et qui n'était pas du tout favorisée avec le dimère précédent (composé **6** du schéma 3). Cette voie de cyclisation rapide est la cyclooligomérisation, elle génère directement des produits cycliques à partir d'un monomère activé de façon adéquate.

Dans des conditions de haute dilution, elle permet d'obtenir plusieurs macrocycles en une seule étape. Cependant, concernant ce projet, il y a de grandes chances que la cyclotrimérisation soit favorisée, car il est impossible d'obtenir la cyclodimérisation, le monomère étant plat et rigide (Figures 34⁹⁰ et Schéma 6).

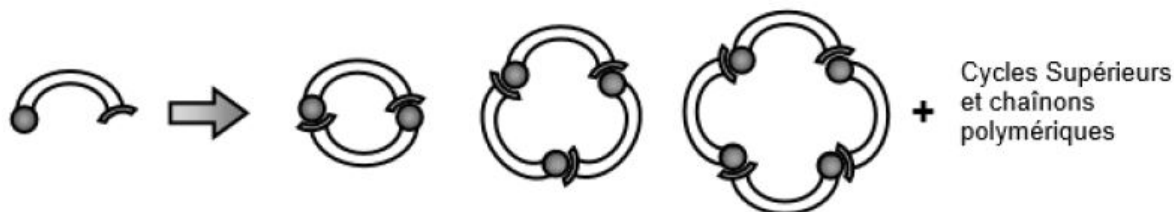


Figure 34: La cyclooligomérisation, approche favorable appliquée à notre projet

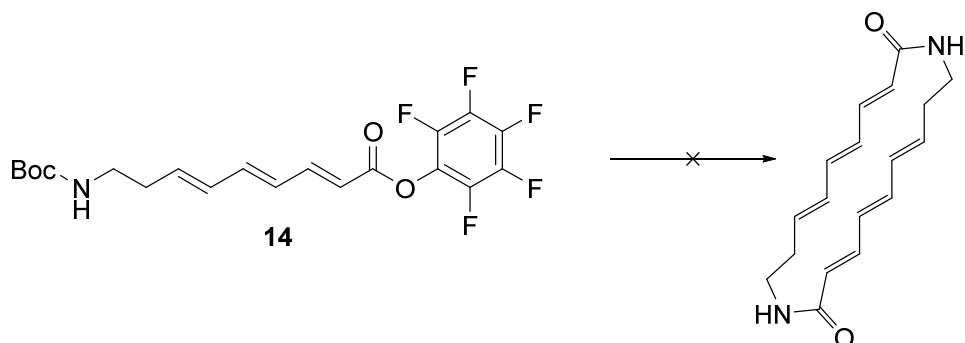


Schéma 6: Une cyclodimérisation ne pourrait pas avoir lieu avec le nouveau monomère **14**

Nous allons donc commencer par étudier la synthèse du macrocycle **C** en sept étapes, comprenant six étapes pour la fabrication du monomère triène et une étape comprenant la déprotection du groupe Boc directement suivie de la cyclooligomérisation pour obtenir le trimère cyclisé (Schéma 7). Le groupe pentafluorophényl (PfpO) est un excellent groupe partant qui permet à l'amine libre présente sur la chaîne linéaire de pouvoir attaquer facilement le carbonyle activé par PfpO.

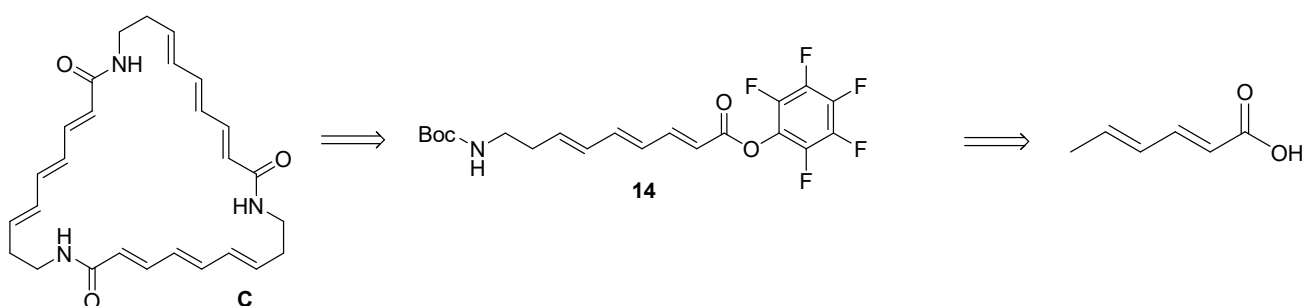


Schéma 7: Rétrosynthèse

2.2. Les étapes de synthèse

2.2.1. Estérification

La première étape suggérée consiste en une estérification de Fischer de l'acide sorbique commercial en ester **9**⁹¹ (Schéma 8). Mais en utilisant cette méthode, l'acide sorbique n'est pas complètement consommé.

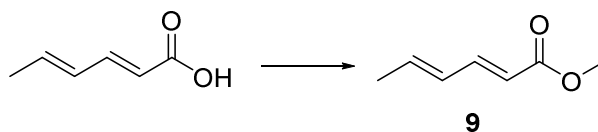



Schéma 8: Estérification de Fisher de l'acide sorbique

Afin d'améliorer le rendement, sachant que l'ajout d'un Dean-Stark n'y changeait rien, plusieurs voies de synthèses ont été étudiées. La première stratégie a été de remplacer l'acide sulfurique par de l'acide paratoluènesulfonique (APTS), du chlorure d'acétyle ou encore de l'acide chloridrique (HCl) gazeux, sans résultat suffisamment satisfaisant.

Le Tableau 2 résume les différents essais :

Tableau 2: Comparaison entre les différents réactifs

	Réactifs	Solvants	Température	Temps	Rendement
	MeOH + HCl gazeux	MeOH	Δ	1h	5%
	MeOH + APTS	MeOH	Δ	1h	10%
	MeOH + Chlorure d'acétyle	MeOH	0°C puis t.a.	20h	22%
	MeOH + Acide Sulfurique	MeOH	Δ	15h	50%

La seconde stratégie a été d'explorer les estérifications faisant intervenir les carbodiimides N,N'-Diisopropylcarbodiimide (DIC), le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) avec le 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (Tableau 3).

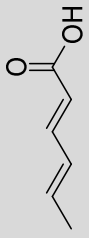
	Réactifs	Solvants	Température	Temps	Rendement
	MeOH + DIC + DMAP	AcOEt	0°C puis t.a.	15h	Présence d'urée
	MeOH + EDCI·HCl + DMAP	AcOEt	0°C puis t.a.	24h	61%
	MeOH + DCC + DMAP	DCM	0°C puis t.a.	15h	78%

Tableau 3: Comparaison entre les différents réactifs

Dans le premier test, les réactifs introduits avec le méthanol (MeOH) étaient donc la DMAP et le N,N'-Diisopropylcarbodiimide (DIC). Mais les caractérisations ont révélé la présence d'urée dont il était très difficile de se débarrasser. L'alternative était donc de remplacer le DIC par du 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDCI·HCl) ou par du dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

Dans le deuxième test faisant intervenir le EDCI·HCl, même si le rendement était monté à 61%, le produit de départ, l'acide sorbique, n'avait pas été entièrement consommé.

Au final, au troisième test, en reprenant le modèle de l'estérification de Steglich, utilisant le DCC comme agent de couplage et la DMAP comme catalyseur, le rendement obtenu est de 78% (Schéma 9).

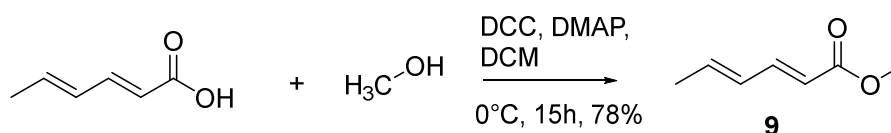


Schéma 9: Estérification de Steglich de l'acide sorbique

C'est donc cette voie de synthèse qui a été retenue pour la suite.

L'étape suivante consiste en la bromation de l'ester obtenu.

2.2.2. Bromation

Cette étape consiste en une bromation (Schéma 10), selon le processus d'une réaction radicalaire.

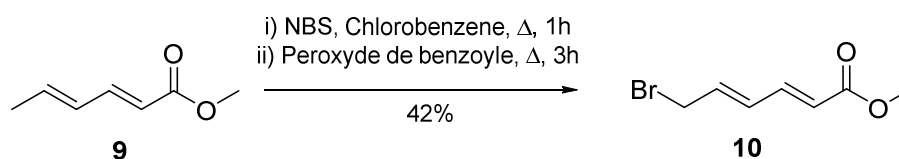


Schéma 10: Bromation du sorbate de méthyle 9

Il peut être curieux de voir le N-bromosuccinimide introduit en premier et chauffé seul avec l'ester, alors que l'initiateur radicalaire peroxyde de benzoyle (BPO) n'est pas encore introduit. Mais cette méthode a été utilisée et comparée par des seniors de notre laboratoire. Il se trouve que le rendement est toujours légèrement plus élevé que sans cette étape initiale. En effet, les 42% de rendement sont au-dessus des 30 à 38%^{92,93,94,95} rencontrés dans la littérature.

2.2.3. Phosphorylation

Cette étape est la phosphorylation du bromoester **10**. Le triéthylphosphite a été choisi pour cette synthèse (Schéma 11). Le phosphonate obtenu, **11**, permet la formation d'un ylure dans des conditions relativement faciles qui sera utilisé pour le couplage qui suit.

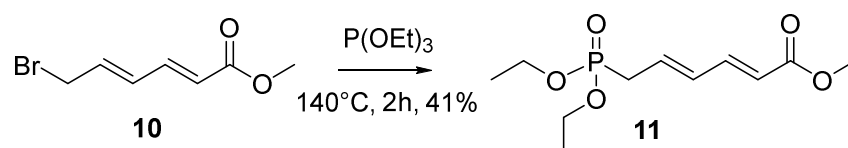


Schéma 11: Phosphorylation du bromoester **10**

2.2.4. Formation de l'aldéhyde et couplage

Tout d'abord, l'amine du 3-amino-1-propanol est protégée sélectivement par un groupement Boc avec un rendement de 94% (Schéma 12).

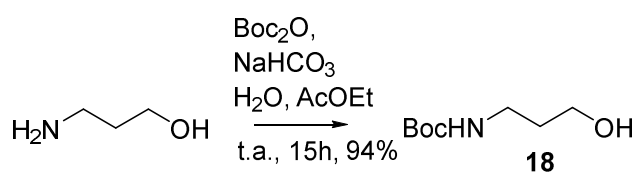


Schéma 12: Protection de l'amine du 3-amino-1-propanol

Mais la formation de l'aldéhyde **19** (Schéma 13) a posé quelques problèmes au niveau de l'oxydation de l'alcool **18**. En effet, différentes méthodes d'oxydation de l'alcool **18** comme celles de Swern, mais l'aldéhyde **19** ne ressortait jamais complètement pur. Aussi, l'aldéhyde étant très instable, il était assez difficile de le purifier. Finalement, une réaction ayant montré le meilleur résultat avait été réalisée avec le périodine de Dess-Martin car une purification rapide, sans gradient, sous forme de filtration sur

quelques centimètres de silice (trois ou quatre centimètres) permettait de conserver l'intégrité de l'aldéhyde **19** et le récupérer avec un rendement de 30% (Schéma 13).

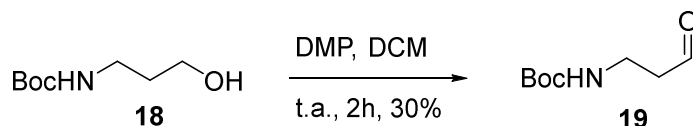


Schéma 13: Oxydation du composé **18**

S'ensuit immédiatement le couplage avec le phosphonate (**11**), selon la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons⁹⁶ (HWE) (Schéma 14). Il est réalisé dans le THF anhydre, avec l'hydruide de sodium (NaH), et faisant augmenter la température du milieu réactionnel de -78°C à température ambiante.

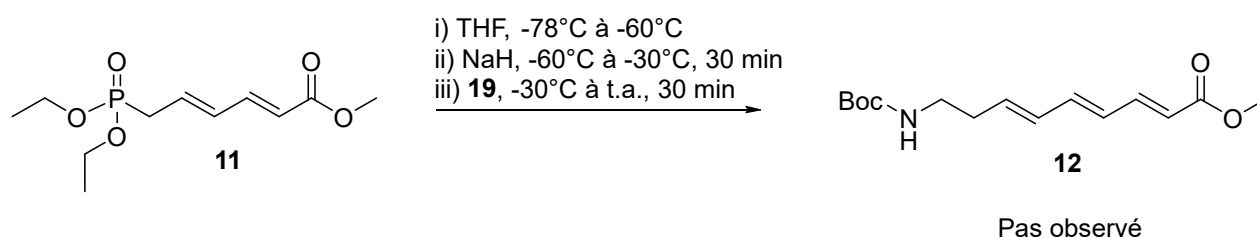


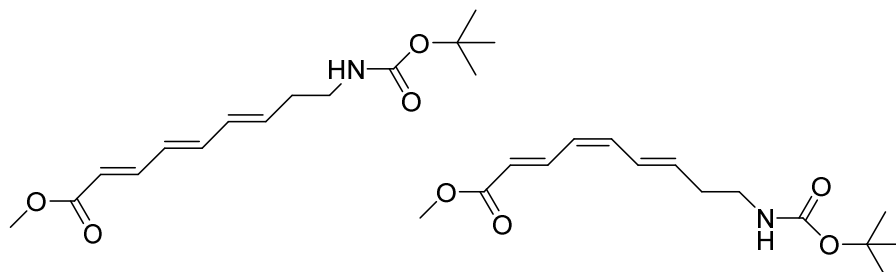
Schéma 14: Couplage entre le phosphonate **11** et l'aldéhyde **19**

L'aldéhyde **19** était toujours totalement consommé et les analyses de masses en UPLC montraient que notre produit semblait s'y trouver. Mais les analyses par spectrométrie RMN ¹H des fractions obtenues après purification montraient toujours plusieurs produits. Différentes conditions réactionnelles ont été testées, en laissant la température du milieu passer de -78°C à température ambiante au lieu de le garder à -78°C, comme proposé initialement; en préférant le NaH au bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs), pour tenter de favoriser la stéréosélectivité de l'alcène en *E*.

En effet, d'après les études de la réaction de HWE, menées par Thompson et Heathcock⁹⁷, il est possible de favoriser cette stéréosélectivité en travaillant à température ambiante plutôt que -78°C, en préférant les sels de sodium à ceux de potassium, et en augmentant la gêne stérique du phosphonate.

Mais le problème est resté le même, avec une forte suspicion de la présence de l'isomère *E-Z-E* (Schéma 15).

Methyl (2*E*,4*E*,6*E*)-9-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)nona-2,4,6-trienoate



Methyl (2*E*,4*Z*,6*E*)-9-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)nona-2,4,6-trienoate

Schéma 15: Isomères de géométrie du triène 12

Après avoir modifié certaines conditions de réaction sans succès probant, il restait à modifier l'approche de la formation du lien alcène lors du couplage entre le phosphonate **11** et l'aldéhyde **19**.

Pour favoriser une formation de l'isomère en *E*, une des suggestions avait été d'utiliser un aldéhyde plus grand et un phosphonate plus petit.

2.3. De nouvelles approches pour la synthèse du composé 12

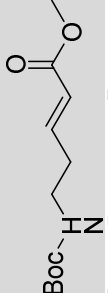
Reprenant la même réaction qu'au schéma 12, l'amine du 3-amino-1-propanol commercial est protégée sélectivement par un groupement Boc pour obtenir le composé **18**, avec un rendement de 94%.

La synthèse de l'ester méthylique **20** se fait selon une oxydation en milieu biphasique⁹⁸ avec du TEMPO et l'acide trichloroisocyanurique (TCICA), et des solutions aqueuses de bicarbonate de sodium 0.5 N (NaHCO₃) et de carbonate de potassium 0.05 N (K₂CO₃). L'aldéhyde formé, présent dans la phase organique, est utilisé sans purification dans une réaction de Wittig mettant en jeu l'ylure de méthyl (triphenylphosphoranylidene)acetate. La réaction est validée, avec un rendement de 47%.

Pour produire l'alcool **21**, la réduction du composé **20** par le tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH₄) nous a semblé être une solution rapide et efficace (Tableau 4). Mais par l'analyse RMN ¹H, il est remarqué la présence de protons supplémentaires et l'absence d'alcène : le LiAlH₄ réduisait non seulement la fonction ester du composé **20**, mais aussi son lien alcène, pour former du 5-(Boc-amino)-1-pentanol.

La réduction de l'ester méthylique **20** en alcool **21** est alors réétudiée, tout d'abord en ajoutant du trichlorure d'aluminium (AlCl₃)⁹⁹ et en travaillant dans des conditions de basses températures, mais nous n'obtenons toujours pas le produit **21** recherché.

Tableau 4: Comparaison entre les différents réactifs

	Réactifs	Solvants	Température	Temps	Rendement	Produit
	LiAlH ₄	Et ₂ O	0°C puis t.a.	3h	-	5-(Boc-amino)-1-pentanol
	LiAlH ₄ + AlCl ₃	Et ₂ O	0°C puis -15°C	1h	-	5-(Boc-amino)-1-pentanol
	DIBAL	DCM	-78°C	19h	15%	21
	DIBAL + BF ₃ .OEt ₂	DCM	-78°C puis à t.a.	16h	97%	21

Une solution est alors de remplacer l'hydruure LiAlH_4 par un réactif moins fort.

On choisit pour cela le DIBAL¹⁰⁰, en maintenant la réaction à -78°C . Mais l'ester **20** n'est pas complètement consommé et le meilleur rendement obtenu est de 15%.

Afin de favoriser la réaction, on introduit un acide de Lewis, de l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$), pour activer l'ester **20** avant d'ajouter le DIBAL à -78°C et laisser le milieu réactionnel remonter doucement à température ambiante. Après purification, le spectre RMN ^1H est conforme à celui attendu, et nous obtenons le composé **21** recherché avec un rendement excellent, de 97%.

La synthèse du bromure allylique **23** (Schéma 16) fait intervenir le même type de réaction que celle utilisée pour la préparation du bromure **10** (Schéma 16). Ici, le crotonate de méthyle commercial réagit avec le NBS, le peroxyde de benzoyle et le chlorobenzène, pour former le bromure **23** avec un rendement de 46%.

La phosphorylation pour obtenir le composé **24** suit la même approche que celle utilisée pour la préparation du composé **11**. Le bromure **23** préparé à l'étape précédente réagit avec le triéthylphosphite ($\text{P}(\text{OEt})_3$) pour donner le phosphonate **24**, avec un rendement de 85%.

Le couplage qui permet d'obtenir le monomère **12** se fait ensuite en deux étapes.

La première consiste à oxyder l'alcool **21** via une oxydation de Swern en aldéhyde **22**, très instable, et donc utilisé dans les heures qui suivent, sans purification.

La deuxième étape met en jeu le phosphonate **24** et l'aldéhyde **22** fraîchement préparé via une réaction de HWE, en utilisant du NaH dans du DMF anhydre et en laissant la température du milieu réactionnel augmenter doucement de -78°C à température ambiante.

Cette dernière étape, soit le couplage HWE entre les produits **24** et **22** dans ces conditions, n'a jamais donné un produit **12** assez propre pour fournir des analyses pouvant être exploitées.

Une autre piste (Schéma 17) a été brièvement explorée et pourrait servir de base pour les recherches futures.

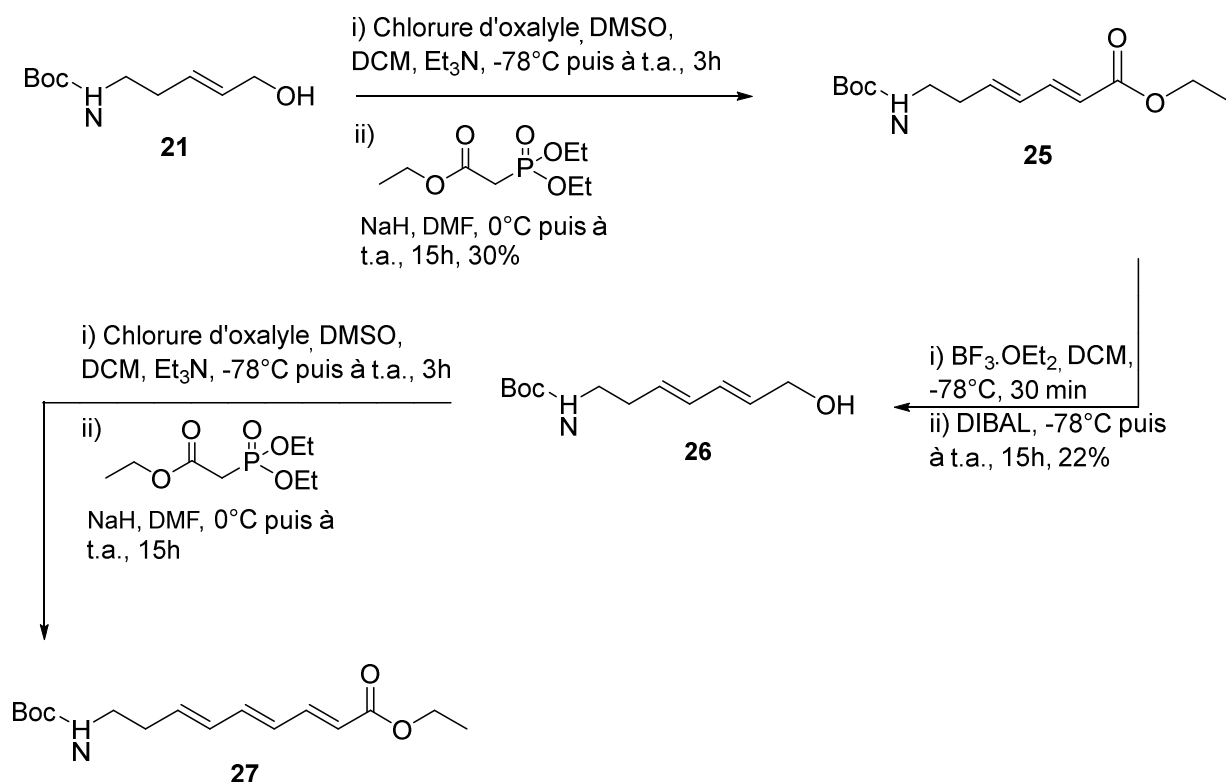


Schéma 17: Etude d'une nouvelle voie de synthèse pour préparer le triène **27**

Nous partons du composé **21**, pour lui faire subir une oxydation, telle que décrite plus haut, en milieu biphasique avec le TEMPO et le TCICA, et des solutions aqueuses de NaHCO₃ 0.5 N et de K₂CO₃ 0.05 N. L'aldéhyde formé, présent dans la phase organique, est utilisé sans purification dans un couplage de type HWE avec un nouveau réactif, le triéthyl phosphonoacetate (schéma 17), pour former un ester à deux ponts alcènes **25**, avec un rendement de 30%.

Cet ester **25** est réduit en l'alcool correspondant, selon la méthode validée plus tôt, en utilisant le BF₃.OEt₂ pour activer notre composé de départ. Il réagit ensuite avec le DIBAL pour donner l'alcool **26** avec un rendement de 22%.

Selon la même démarche décrite pour former le composé **25**, le composé **26** est oxydé pour obtenir l'aldéhyde correspondant, qui est ensuite utilisé dans le couplage de type HWE dans le but d'obtenir le monomère trialcène attendu **27**.

Cette dernière étape n'a pas fourni de résultats probants et nous avons dû cesser les recherches à ce niveau, par manque de temps.

2.3. Conclusion

Nous avons approfondi plusieurs pistes, arrivant presque à obtenir le monomère trialcène et ce, plusieurs fois.

La seule étape qui nous pose un problème est celle du couplage de type HWE entre deux composés pour former le monomère final trialcène.

En effet, que ce soient le couplage entre les composés **11** et **19** (schéma 14) ou les composés **22** et **24** (schéma 16) ou encore de l'aldéhyde issu du composé **26** et le triethyl phosphonoacetate (schéma 17), les fractions issues des purifications ne sont pas exploitables.

On pourrait alors remettre en cause le mode d'exécution du protocole concernant l'oxydation de Swern suivie du couplage de type HWE.

Mais ce ne serait pas fondé, puisque ce protocole a été validé par la même personne, dans les mêmes conditions d'exécution, avec des réactifs différents, dont le produit de la réaction était conforme à celui attendu (composé **25** par exemple).

De plus, un couplage réalisé dans les mêmes conditions expérimentales fonctionne puisqu'un monomère avait été identifié, même s'il ne comportait que deux liens alcènes, à cause de la réduction trop forte du composé **20** avec le LiAlH_4 . En effet, par curiosité, nous avons tenté un couplage entre l'aldéhyde issu du 5-(Boc-amino)-1-pentanol, que nous avons synthétisé au lieu du composé **21**, et le phosphonate **24**.

Il se pourrait alors que le monomère trialcène soit instable, réagissant par exemple à la lumière.

CHAPITRE 3. ÉTUDE DE LA FONCTIONNALISATION

Reposant sur le même sujet principal de l'étude de nanotubes auto assemblés par empilement de macrocycles, un projet a été mené en parallèle.

Les systèmes de nanomédecine et de nano-administration sont une science relativement nouvelle, mais en évolution rapide, dans laquelle des matériaux à l'échelle nanométrique sont utilisés pour servir d'outils de diagnostic ou pour fournir des agents thérapeutiques à des sites cibles précises de manière contrôlée. La nanotechnologie offre de multiples avantages dans le traitement des maladies chroniques humaines par site spécifique, et l'administration ciblée de médicaments précis. Il existe depuis récemment un certain nombre d'applications remarquables de la nanomédecine (agents chimiothérapeutiques, agents biologiques, agents immunothérapeutiques, etc.) dans le traitement de diverses maladies.

3.1. Description du projet

Les propriétés électroniques et la taille relativement faible de l'atome de fluor procurent à cet élément une grande versatilité en tant que bioisostère. Dans ce contexte, les substituants de fluor peuvent influencer les caractéristiques d'une molécule dans sa capacité à traverser les membranes, par exemple. L'atome de fluor a joué un rôle proéminent dans la conception de médicaments, depuis l'autorisation du premier médicament fluoré, la fludrocortisone (Figure 35) aussi appelée 9 α -fluorocortisol, en 1955¹⁰¹.

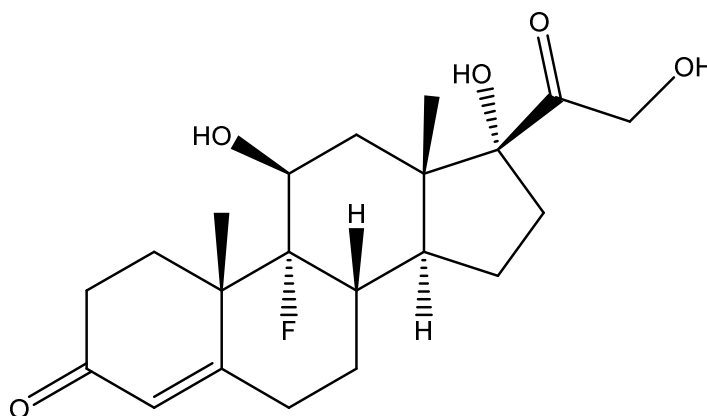


Figure 35: La fludrocortisone, premier médicament fluoré issu de synthèse

En tant que propriété fondamentale de la matière, la lipophilie est un paramètre qui peut aider les scientifiques à prédire et comprendre le transport et l'impact des produits chimiques dans les systèmes physiologiques et écologiques.

Le logP est utilisé dans les industries pharmaceutiques et biotechnologiques pour comprendre le comportement des molécules à caractère médicinal dans le corps. Les médicaments candidats sont souvent sélectionnés selon le logP, entre autres critères, pour aider à la sélection des médicaments et l'optimisation analogique. C'est parce que la lipophilie est un facteur déterminant majeur dans l'absorption du composé, la distribution dans le corps, la pénétration à travers les membranes vitales et les barrières biologiques, le métabolisme et l'excrétion (propriétés ADME). Selon la règle de 5 de Lipinski (développée chez Pfizer) le logP d'un composé destiné à l'administration orale devrait être inférieure à 5^{102,103}.

Nous reprenons un des macrocycles découverts au laboratoire du Pr. Dory, pour travailler sur sa biodisponibilité. En effet, grâce aux calculs effectués sur *Molinspiration*, outil décrit dans le chapitre 2, nous constatons que le logP du macrocycle sans substituant est inférieur à 0. Cela signifie que le composé a une plus grande affinité pour la phase aqueuse : il est plus hydrophile (Schéma 18).

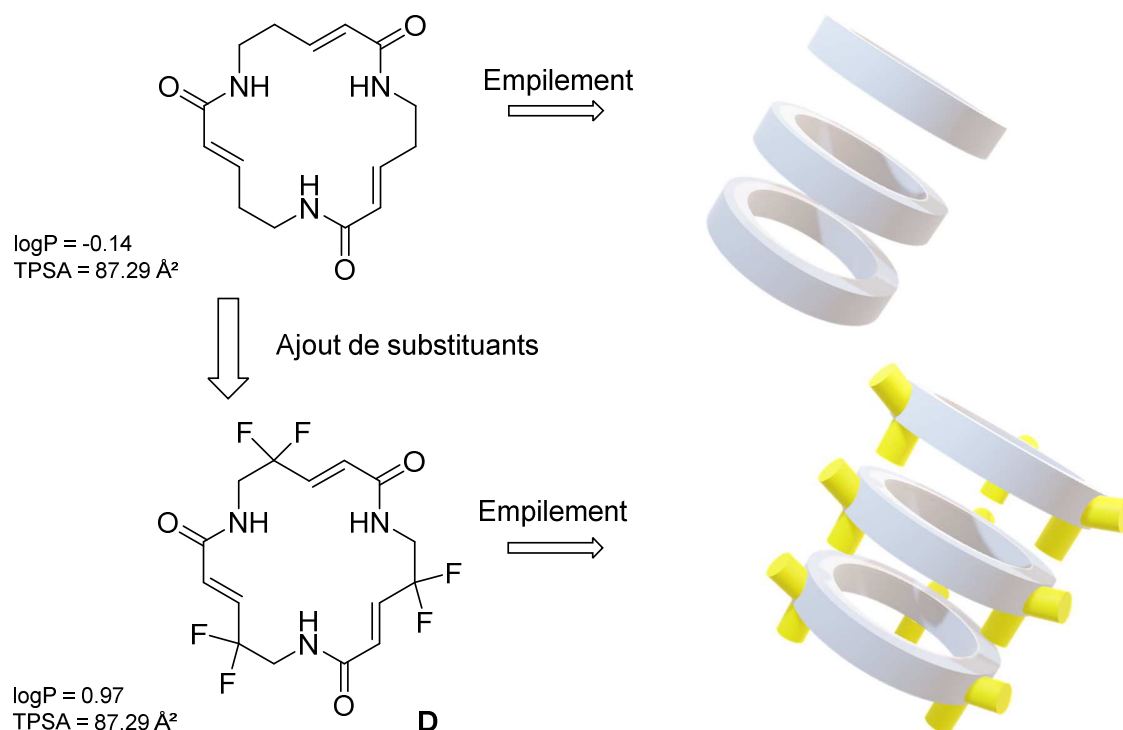


Schéma 18: Illustration schématique des macrocycles peptidiques substitués

Afin d'augmenter ce logP, sans faire varier le TPSA, qui est relativement bon, à 87,29 Å², il est proposé de poser trois paires de fluors sur le macrocycle.

Ce faisant, les calculs prédisent un logP de 0,97. Cette valeur est intéressante et nous encourage à poursuivre dans cette voie. En effet, la valeur idéale du logP pour un médicament destiné à une absorption orale ou intestinale est comprise entre 1,35 et 1,80. Un médicament ciblant le système nerveux central devrait idéalement avoir une valeur du logP autour de 2¹⁰⁴.

Un autre point important de l'étude concerne la capacité de cristallisation de ce nouveau macrocycle substitué.

En effet, le macrocycle sans substituants cristallise dans le système trigonal, selon le groupe d'espace *R*3. La question ici serait de savoir si les atomes de fluor, en particulier ceux se trouvant en position axiale, pourraient empêcher l'empilement des macrocycles substitués.

Pour y répondre, il est nécessaire de considérer la taille de l'espace entre chaque monomère empilé. Cette donnée est régie par la longueur du pont H qui les unit.

Comme indiqué dans le paragraphe I.1.1., la longueur du pont entre l'atome d'hydrogène de l'amine et l'atome d'oxygène va varier entre 1,2 et plus de 2,2 Å. Par ailleurs, la liaison C=O mesure 1,22 Å, la liaison N-H mesure 1,01 Å et la liaison C-F mesure 1,35 Å (Figure 36).

Même dans des cas de RAHB très fortes, la distance entre les atomes N et O du pont H ne devrait pas être plus petite que 2,82 Å¹⁰⁵.

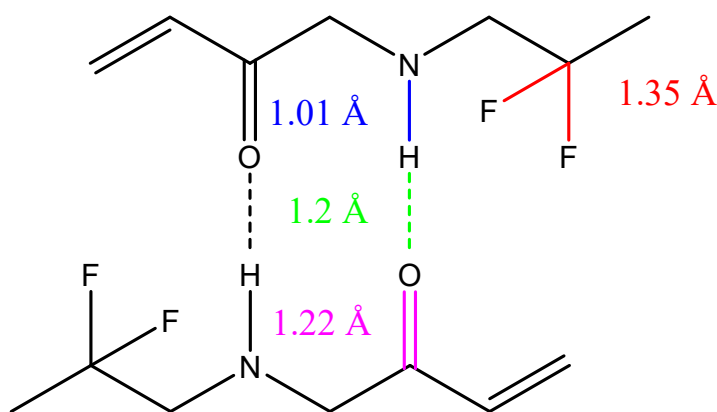


Figure 36: Représentation schématique des longueurs des liens intervenant dans l'empilement du macrocycle substitué par trois paires de fluors.

La longueur d'un lien C-F reste, dans tous les cas, plus petite que la distance entre les monomères empilés par ponts H.

Grâce à ces données, nous pouvons penser que les fluors substitués en position axiale ne devraient pas empêcher l'empilement des macrocycles ainsi synthétisés.

3.2. Synthèse

La synthèse du macrocycle **D** est établie en deux phases :

La première consiste à synthétiser de monomère **32** en cinq étapes (Schéma 19).

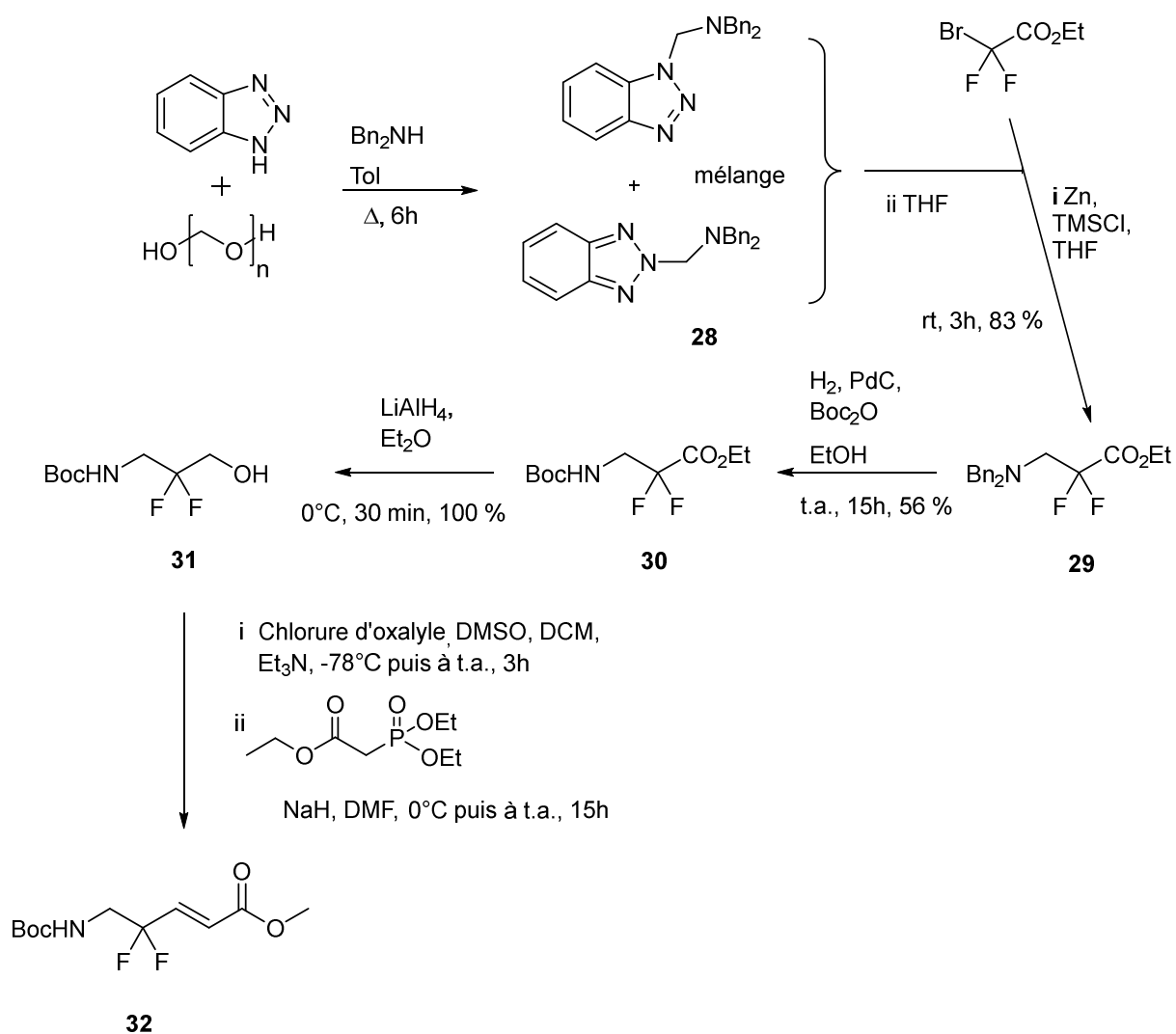


Schéma 19: Synthèse du monomère **32**

La synthèse du composé **30** est extraite directement d'études réalisées auparavant dans le même laboratoire¹⁰⁶.

La condensation du benzotriazole, du paraformaldéhyde, et de la benzylamine en utilisant un Dean-Stark a amené à la formation de deux isomères de 1,2,3-benzotriazolyl-N,N-dibenzylmethanamine, inséparables, **28**.

Une réaction de type Reformatsky entre l'éthyl bromodifluoroacétate commercial et le mélange **28** en utilisant du zinc et du chlorotriméthylsilane (TMSCl) nous a donné le composé **29** avec un rendement de 83%.

Le mélange **28** n'avait pas besoin d'être purifié car le groupement benzotriazole agit comme un groupe partant dans la réaction de type Reformatsky, et que chacun des isomères réagit et mène au même produit final **29**.

La dibenzylamine **29** a ensuite été hydrogénée par catalyse au palladium sur carbone avec du *tert*-butoxycarbonyl anhydride pour donner, avec un rendement de 56%, l'amine protégée avec un groupement Boc **30**.

Afin d'obtenir le composé cible **32**, à l'aide d'un couplage de type HWE pour bâtir l'alcène trans, la littérature¹⁰⁷ nous suggère l'usage de DIBAL pour obtenir directement l'intermédiaire aldéhyde à partir de l'ester **30** (schéma 21).

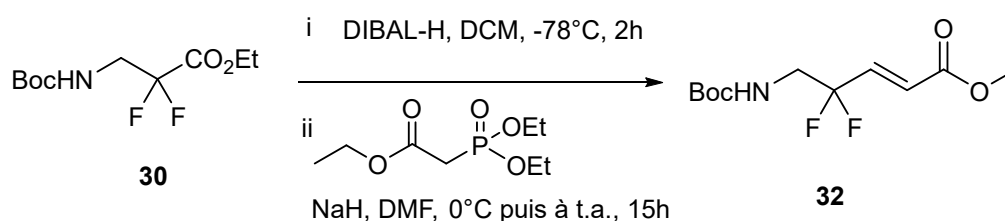


Schéma 20: Proposition de synthèse du composé **32** à partir du composé **30**

Dans un premier temps, le DIBAL-H est introduit à -78°C, sous argon, le long de la paroi du ballon sur une solution du composé **30** dans le DCM.

Pendant plusieurs semaines, nous avons travaillé sur cette réaction, ainsi qu'une collègue de laboratoire plus expérimentée que moi dans les manipulations au DIBAL, sans succès. Nous nous sommes demandé si le DIBAL était devenu inactif par manque de précautions, mais suite au traitement final par l'eau saturée en acide citrique, qui détruit tout excès de DIBAL dans le milieu réactionnel, il se forme un gel blanchâtre qui est ensuite séparé par lavages. Cela met en évidence que le DIBAL était bien actif.

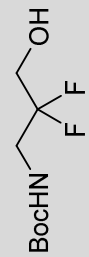
Nous avons donc décidé de reprendre la même méthode qu’au chapitre II, en réduisant le composé **30** pour donner l’alcool correspondant **31** et obtenir l’aldéhyde via une oxydation de Swern, dans le but de l’introduire immédiatement après, dans un couplage de type HWE avec le triéthylphosphonoacétate.

Nous utilisons du tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH₄) pour réduire le composé **30** en une demi-heure, et obtenir l’alcool **31** avec un rendement de 100%.

Mais l’oxydation de Swern du composé **31** a posé de gros problèmes de réactivité, l’alcool réagissant peu, voire pas du tout.

Nous avons aussi travaillé sur des oxydations de type Dess-Martin, faisant intervenir le periodinane de Dess-Martin (DMP), en testant plusieurs méthodes, avec ajout d’eau ou non. Mais l’aldéhyde ne se trouvait jamais pur et trop instable pour être purifié (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison entre les réactifs pour l’oxydation du composé **31**

	Réactifs	Solvants	Température	Temps	Rendement
	Chlorure d'oxalyle + DMSO + Et ₃ N	DCM	-78°C puis à t.a.	3h	-
	DMP	DCM	0°C puis t.a.	15h	-
	DMP + H ₂ O	DCM	0°C puis t.a.	15h	-

Je n’ai pas pu me rendre au couplage de l’aldéhyde correspondant à l’alcool **31** avec le triéthylphosphonoacétate. Ma période de deux ans de laboratoire touchant à sa fin, je n’ai pas eu le temps de remonter assez de produit pour continuer les essais de synthèse de cet aldéhyde.

La seconde phase de la synthèse du macrocycle **D** concerne la cyclisation du monomère **32**. Nous proposons pour cela de reproduire la méthode de macrocyclisation qui avait été étudiée dans le chapitre II pour le macrocycle **C**.

Le macrocycle **D** serait obtenu par macrocyclisation du tripeptide linéaire **37** (Schéma 22), lui-même découlant d'une séquence de cinq étapes, à partir du composé **32** :

L'hydrolyse par LiOH du produit **32** donnerait l'acide correspondant **33**, activé juste après en ester pentafluorophényle **34**. Le couplage de l'amine libre, résultant de la déprotection Boc de **33**, avec l'ester Pfp **34** donnerait le dimère **35**. De la même façon, le trimère linéaire **36** serait obtenu par le couplage de l'amine dimérique (après déprotection Boc de **35**) avec le même ester activé **34**.

L'activation de l'acide **36** (Pfp ester), serait suivie de la déprotection Boc, donnant le sel de TFA (trifluoroacetate) correspondant **37**. Celui-ci cycliserait suite à l'addition de la diisopropylethylamine (DIPEA)

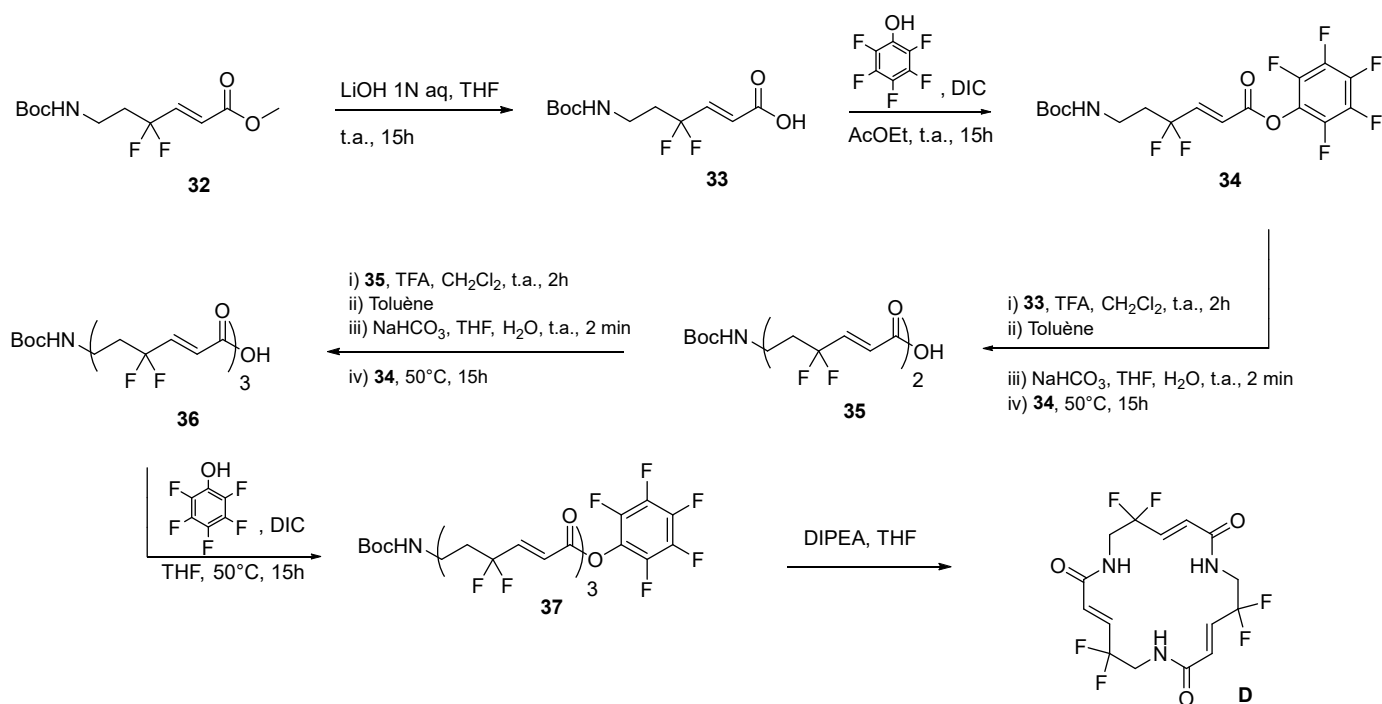


Schéma 21: Proposition de synthèse du macrocycle **D**

3.3. Conclusion

La formation de aldéhyde à partir de l'ester **30** ou de l'alcool **31** est une étape qui nous a donné beaucoup de fil à retordre. Malgré beaucoup d'essais, en solo et en équipe, vérifiant minutieusement les étapes et les gestes, nous n'avons pu aboutir au résultat attendu.

Nous espérons toutefois que ces recherches soutiendront les chercheurs suivants.

CHAPITRE 4. ASSEMBLAGE ET CARACTERISATION DE CAPSULES OCTAMÈRES

Ce chapitre présente un projet qui a été réalisé dans le cadre du cours GCH 740, Techniques de caractérisation des matériaux, présenté au Pr. François Gitzhofer, en Hiver 2018.

Dans la mesure où le rapport a été validé et noté, nous le rapporterons avec quelques modifications, mais en respectant le contexte dans lequel il a été établi et approuvé.

4.1. Introduction

Le motif du pont H est reconnu comme une solution essentielle appliquée à l'auto-assemblage d'une grande diversité d'agrégats supramoléculaires.

Dans le cadre de recherches au laboratoire du Pr. Yves Dory, cette approche a été utilisée avec succès dans la conception de capsules composées de quatre monomères, appelés trilactames (Figure 37), capables de renfermer des invités moléculaires appropriés. Une fois parfaitement contrôlée, cette méthode de fabrication de nanocapsules pourrait en fin de compte mener à l'apparence de systèmes "idéaux" pour transporter des médicaments aux cellules spécifiques ou même aux organelles cellulaires ou catalyser des réactions en imitant les sites actifs d'enzymes¹⁰⁸.

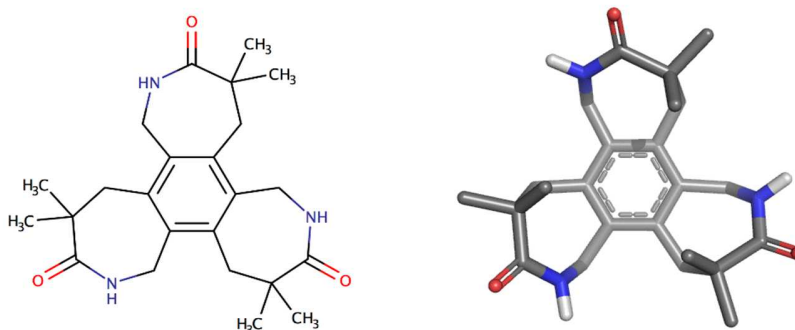


Figure 37: Un monomère, appelé trilactame, sous deux représentations différentes

Nous souhaitons à présent augmenter la taille de notre capsule en mettant en jeu huit monomères. Ceux-ci s'auto-assemblent autour d'un invité grâce au jeu des interactions de Van der Waals et se maintiennent entre eux par 24 ponts H. D'après les calculs et les simulations, il devrait en résulter une cage correspondant à un solide platonique octaédrique d'un diamètre de 25 Å.

Dans le cadre du cours de techniques de caractérisation, limitant l'accès à un nombre fixé de laboratoires, nous nous dirigerons vers le microscope électronique à transmission (Transmission Electron Microscope, TEM) comme instrument principal.

Le TEM de l'Université de Sherbrooke, modèle H-7500 de la compagnie Hitachi, est un microscope à haute performance (Figure 38). Il fournit de l'information ultrastructurale à haut contraste et à moyenne résolution d'échantillons contrastés ou non, à des grossissements faibles ou moyens. Il permet l'observation d'échantillons à des grossissements très élevés, de l'ordre de 600 000X.



Figure 38 : Microscope électronique à transmission

Mentionnons que ce type de microscope est du type conventionnel allant jusqu'à 120kV. Dû à son faible voltage, il est dédié principalement pour des applications biologiques. Toutefois, on peut aussi y avoir recours dans le domaine des sciences des matériaux (nanotechnologies).

4.2. Description des échantillons

L'auto-assemblage est possible grâce à une molécule sphérique d'une certaine taille introduite dans le milieu, qui, par les interactions de Van de Waals, va favoriser l'autoassemblage des huit monomères autour d'elle.

Le fullerène C_{60} , de par sa taille et sa forme, semble être le meilleur invité pour l'autoassemblage de la capsule à huit monomères (Figure 39).

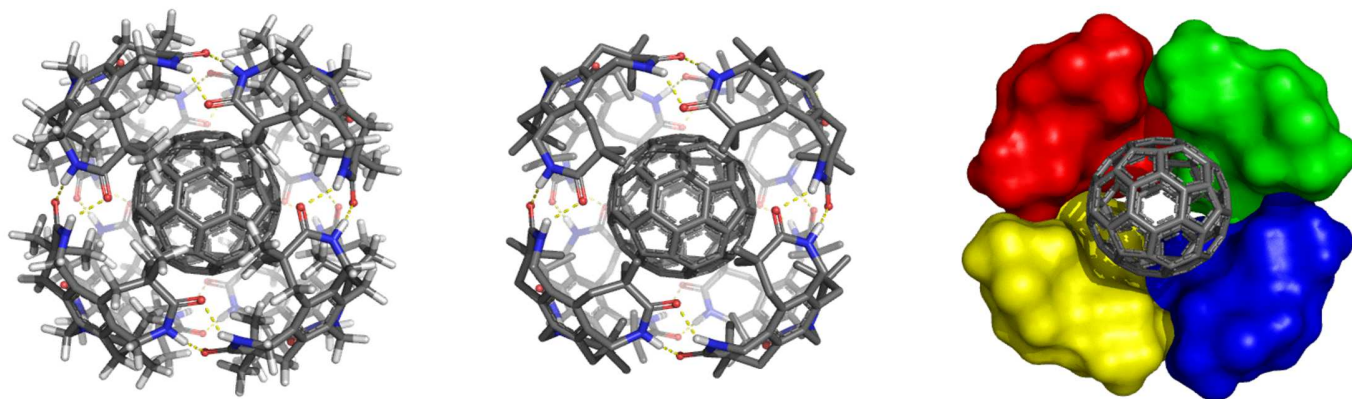


Figure 39 : Assemblage des monomères autour d'un fullerène

Cependant, ne possédant aucun hydrogène ou charge particulière, le fullerène n'est visible ni à la RMN ^1H , ni à la spectrométrie de masse ESI (Electron Spray Ionisation), technique qui avait été utilisée pour la caractérisation des capsules à quatre monomères de Pierre Baillargeon.

Par conséquent, un autre invité possédant un proton et une charge (Figure 40) a été synthétisé.

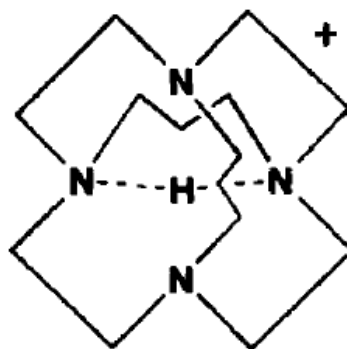


Figure 40 : Cage à proton

Deux mélanges sont préparés :

Le premier mélange a été réalisé en introduisant un excès de fullerène, d'un diamètre de 10 \AA , soluble dans le toluène, et les monomères, solubles dans l'acétonitrile.

Les proportions sont les suivantes : 2 fullerènes pour 8 monomères. Le tout est plusieurs fois porté à reflux et concentré sous vide. Un changement de couleur est visible et l'excès de fullerène est filtré à la fin. Il en résulte une poudre brune, amorphe, nommée #E1, pour Echantillon n°1.

Le deuxième mélange a été réalisé en introduisant une cage à proton. Cette cage à protons est soluble dans l'acétonitrile, comme les monomères et pour cette raison nous avons choisi de ne pas en mettre en excès. Les proportions sont donc : 1 cage à proton pour 8 monomères. Le tout est porté à reflux puis concentré plusieurs fois de suite, suivant la même procédure que le premier mélange. Il en résulte une poudre blanche, amorphe, nommée #E2, pour Echantillon n°2.

4.3. Objectifs de caractérisation

Dans le cadre du cours, les objectifs sont d'observer la forme de la poudre à l'échelle nanoscopique et d'avoir une idée de la façon de prouver que les capsules ont bien été formées, si tel c'est le cas.

4.4. Revue bibliographique

Dans sa thèse, Pierre Baillargeon a réussi à caractériser l'assemblage tétramérique de ce même monomère en utilisant la spectroscopie de masse ESI, et une molécule chargée plus petite. L'ionisation par électrospray-spectrométrie de masse (ESI-MS) est devenue l'un des moyens les plus polyvalents d'analyse des biomolécules, des polymères et des complexes inorganiques et organométalliques. Le processus ESI-MS résulte en une faible fragmentation des biomolécules thermolabiles ou de grande taille, pour faciliter les études structurales.

Audrey Bonin a aussi étudié une capsule de la même famille, sans toutefois aboutir à la preuve de l'encapsulation sphérique, puisque sa cristallisation était impossible. Cependant, en utilisant un MEB, Microscope Electronique à Balayage, elle met en évidence la différence de comportement entre les monomères seuls et l'hypothétique capsule¹⁰⁹. Les signaux utilisés par un microscope électronique à balayage pour produire une image résultent des interactions du faisceau d'électrons avec des atomes à différentes profondeurs de l'échantillon. Divers types de signaux sont produits, y compris les électrons secondaires (SE), les électrons réfléchis ou rétrodiffusés (BSE), les rayons X caractéristiques et la lumière (cathodoluminescence) (CL), le courant absorbé (courant d'échantillon) et les électrons transmis. Les

détecteurs secondaires d'électrons sont des équipements standard dans tous les MEB, mais il est rare qu'une seule machine ait des détecteurs pour tous les autres signaux possibles.

Dans un article dédié aux nanoformes du carbone, Juan Luis Delgado utilise un HRTEM, soit High Resolution Transmission Electron Microscope, pour observer un fullerène C₆₀ avec une précision impressionnante. (Figure 41¹¹⁰)

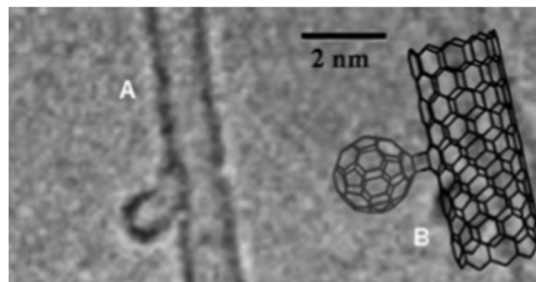


Figure 41: Observation au HRTEM d'un fullerène lié à un nanotube de carbone

La microscopie électronique à transmission à haute résolution (HRTEM) (ou HREM) est un mode de caractérisation de microscope électronique à transmission spécialisé (MET) qui permet l'imagerie directe de la structure atomique de l'échantillon. L'HRTEM est un outil puissant pour étudier les propriétés des matériaux à l'échelle atomique, comme les semi-conducteurs, les métaux, les nanoparticules et les carbones sp² (le graphène, les nanotubes de Carbone...).

Dans la préparation et caractérisation de nanocapsules de l'ordre de 300 nm, David Quintanar-Guerrero utilise un AFM, Microscope à Force Atomique, pour observer leur forme, leur surface et leur structure¹¹¹. Ce type de caractérisation se fait par analyse topographique de la surface étudiée. L'imagerie est réalisée en « sentant » ou en « touchant » la surface à l'aide d'une sonde mécanique.

4.5. Préparation des échantillons

Pour la caractérisation au TEM, les deux échantillons #E1 et #E2 ont été préparés de la même façon : Une petite quantité, non mesurée, a été ajoutée dans quelques microlitres d'éthanol et dispersée grâce à quelques minutes de passage dans un bain à ultrasons.

Nous avons utilisé des grilles « holeycarbonate » recouvertes d'un film « formvar ». Ce type de film a subi une attaque chimique pour être perforé de façon aléatoire, et ainsi créer des trous au bord desquels de petits échantillons comme les nôtres peuvent s'accrocher. De cette façon, le faisceau ne passe qu'à travers l'échantillon étudié, et l'image n'est pas polluée par la surface du film sous l'échantillon.

Nous avons simplement déposé une goutte de #E1 sur une première grille, et avons fait de même pour #E2 sur une deuxième grille, puis attendu que l'éthanol s'évapore.

4.6. Description de l'instrument complémentaire

L'instrument complémentaire est celui de la microscopie à force atomique (AFM : Atomic Force Microscopy).

Le principe de l'AFM repose sur les interactions entre une pointe et la surface d'un échantillon, qui donne lieu à des forces répulsives ou attractives. Par mesure et contrôle de ces forces, la technique nous permet de mettre en image la topographie de la surface.

Le modèle de microscope que nous avons utilisé est un modèle standard (Nanoscope Multimode IIIa, Digital Instruments) qui offre différents modes de fonctionnement comme le mode non-contact ou "tapping".

Nous n'attendons pas beaucoup de résultat venant de l'appareil utilisé ; les réglages étant très longs à faire à l'échelle d'une dizaine d'Angström et les photos longues à prendre (environ 15 minutes par image), nous avons décidé d'utiliser cette méthode pour avoir une vue en 3D des agglomérats des poudres, mais sans chercher à identifier des capsules de façon individuelle. A titre indicatif, il nous a fallu une après-midi entière de réglages pour acquérir une image.

Nous avons utilisé les mêmes dispersions dans l'éthanol que pour le MET, et avons déposé une goutte de chaque sur des supports de silicium. Le silicium a cet avantage de présenter une surface complètement lisse qui n'interviendra pas dans l'interprétation de la structure en relief.

Une deuxième technique complémentaire avait aussi été proposée, celle du SAXS. Elle permet de déterminer directement des distances d'empilements organisés dans les nano structures, ainsi que leurs

orientations préférentielles. En solution ou en suspensions diluées, il est aussi possible de déterminer la taille et la forme de particules à partir du spectre de diffusion.

Après discussion avec le professionnel en charge de l'appareil, cette technique ne sera pas abordée dans le cadre de ce projet.

4.7. Description des résultats

Les images obtenues au TEM sont encourageantes. En effet, on peut observer des « grappes » composées de boules correspondant aux dimensions des capsules recherchées. Cependant, l'appareil a besoin d'un certain temps de stabilisation pour pouvoir prendre une photo nette. Or nous avons observé que ces grappes fondent en étant exposées au faisceau du microscope.

Nous avons alors décidé de prendre des photos rapidement, en perdant un peu de netteté, mais en préservant la structure des particules observées.

Les images ci-dessous sont prises sur l'échantillon #E1 (Figure 42) et l'échantillon #E2 (Figure 43).

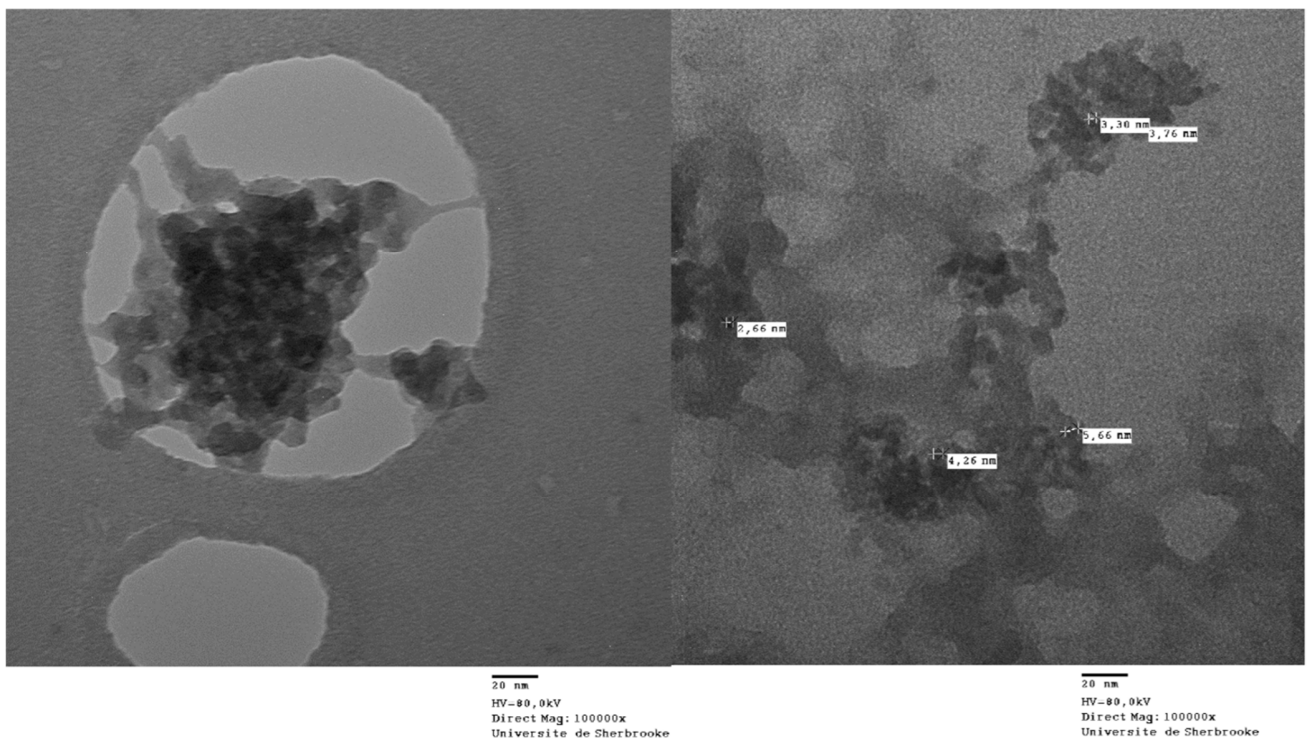


Figure 42: Observation au TEM de #E1

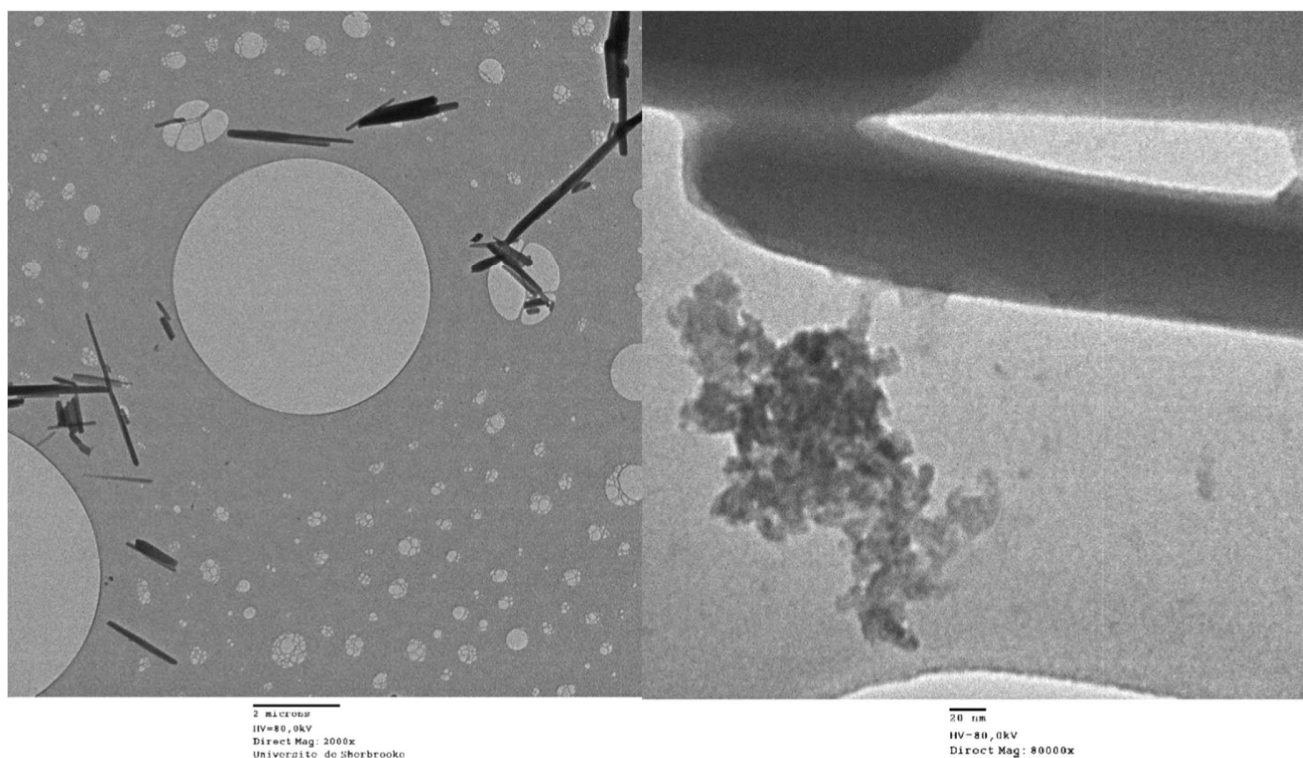


Figure 43: Observation au TEM de #E2

Alors que #E1 présente uniquement des grappes de sphères, #E2 possède ce même type de grappes, mais avec des bâtonnets présents dans le milieu.

En ce qui concerne l'observation des échantillons à l'AFM, les images qui en résultent sont les suivantes: Pour #E1, nous avons fait des analyses sur trois échelles, 5 μm , 1 μm et 568 nm (Figure 44).

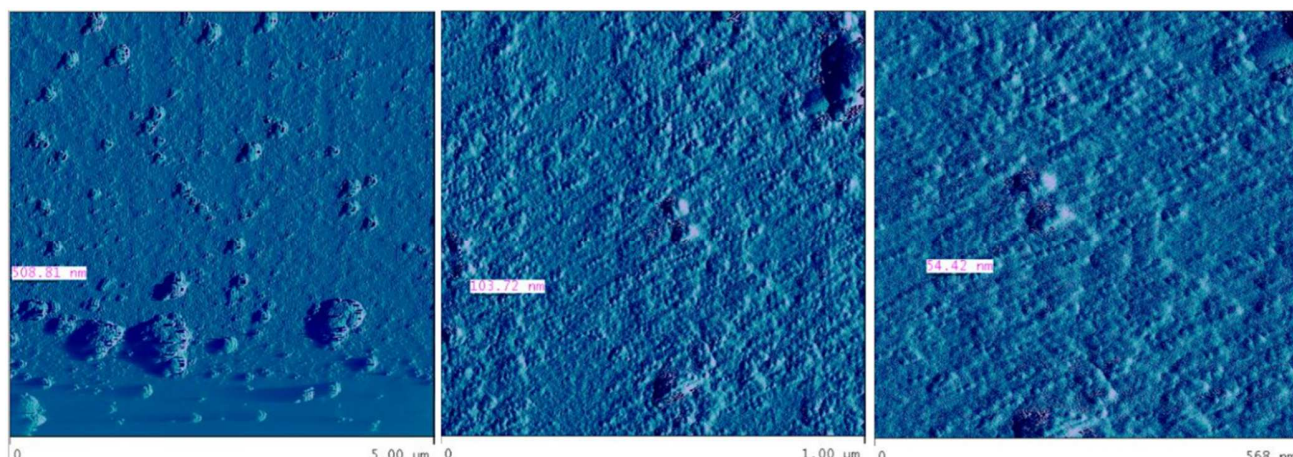


Figure 44: Observation au AFM de #E1

Nous pouvons observer les agglomérats, mais il n'est pas évident de distinguer des capsules que nous recherchons. Des essais à plus grand agrandissement ont été faits, mais les réglages étant très sensibles, nous ne pouvions rien voir d'intéressant.

La même démarche a été appliquée pour #E2 (Figure 45).

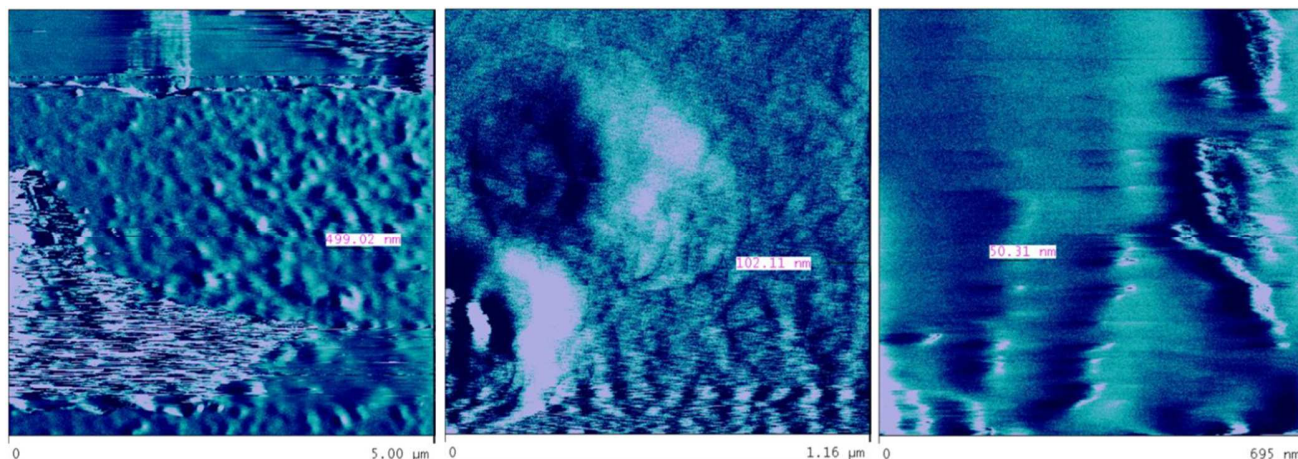


Figure 45: Observation au ATM de #E2

Ces images mettent en évidence une différence de topographie entre #E1 et #E2. On remarque que dans l'échantillon n°2, la présence de capsules semble être très faible, sinon inobservable.

Cette technique serait intéressante à approfondir pour notre recherche, avec le perfectionnement des réglages qui nous permettrait d'observer les échantillons à de plus forts grossissements, si le temps nous le permettait, puisque cela seul nous demanderait d'y consacrer des mois.

4.8. Conclusion

Grâce aux observations faites au TEM, nous pouvons conclure que des particules sphériques sont bien présentes dans les deux échantillons. Reste à prouver que ces sphères sont bien issues de l'autoassemblage des huit monomères autour d'un fullerène. Pour cela, la prochaine étape dans cette recherche sera de trouver l'accès à un microscope à résolution atomique, tel que l'HRTEM.

En effet, à ce jour, la résolution de point la plus élevée réalisée en contraste de phase TEM est d'environ $0,5 \text{ \AA}^{112}$. A ces petites échelles, les atomes individuels d'un cristal et ses défauts peuvent être détectés.

Pour les cristaux tridimensionnels, il peut être nécessaire de combiner plusieurs vues, prises sous différents angles, dans une carte 3D. Cette technique est appelée cristallographie électronique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Alors que jusqu'au siècle passé, bâtir concernait des innovations à l'échelle humaine, l'émergence de la chimie supramoléculaire et les avancées technologiques nous ont permis d'explorer la construction moléculaire (Figure 46¹¹³).

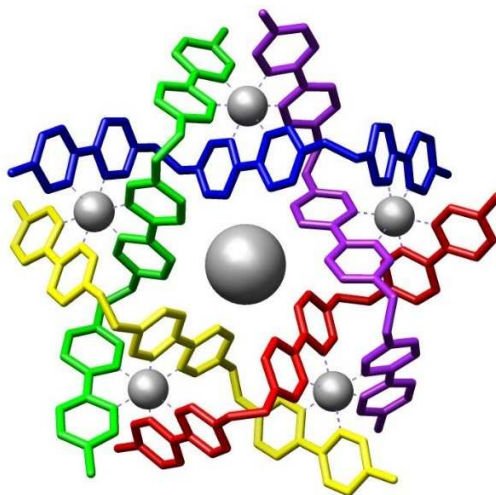


Figure 46: Assemblage supramoléculaire établi par Jean-Marie Lehn

C'est dans ce désir d'innovation et de chamboulement scientifique que sont menées les recherches au laboratoire de Y. Dory. Les études réalisées par ses étudiants promettent une nouvelle conceptualisation du matériau en chimie médicinale, et leurs découvertes les rapprochent de plus en plus de ce but.

Dans ce mémoire nous reprenons l'étude de nouveaux nanotubes supramoléculaires par empilement de macrocycles peptidiques via des interactions hydrogènes (Figure 47¹¹⁴), ainsi que de nouvelles capsules supramoléculaires.

La figure 47, issue des travaux du Pr Dory, nous permet de visualiser l'intérêt que notre équipe porte à cette famille de macrocycle.

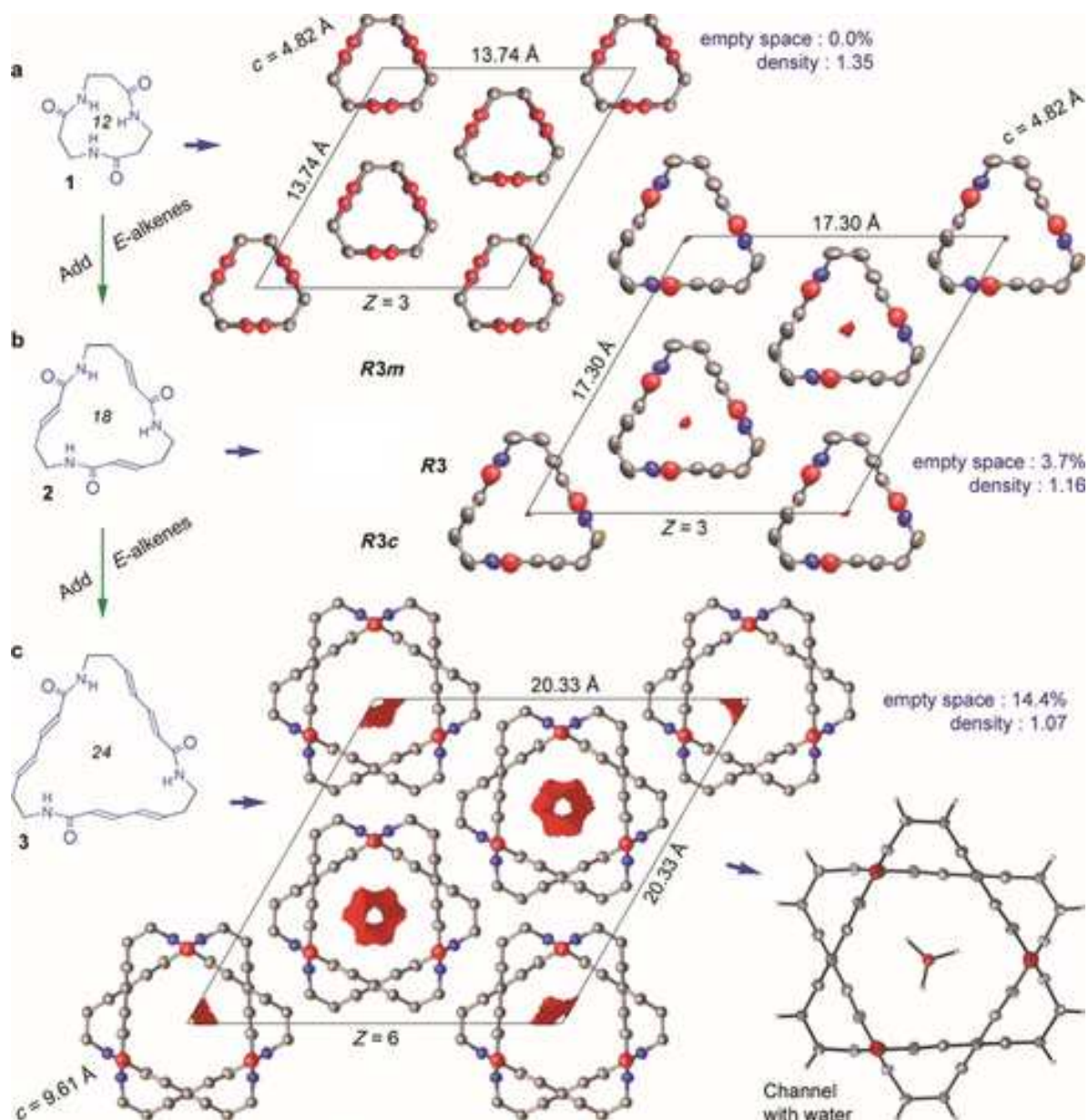


Figure 47: Une famille de lactames triangulaires à dimension croissante, cristallisant dans le système trigonal et présentant des propriétés ferroélectriques.

Nous avons étudié l'agrandissement de précédents macrocycles, en parcourant différentes voies de synthèse à notre disposition, dans le but d'en faire des nanotubes à caractère de vecteurs médicaux (Figure 48).

Cette étude servira pour les prochains étudiants qui mèneront la suite de ce projet.

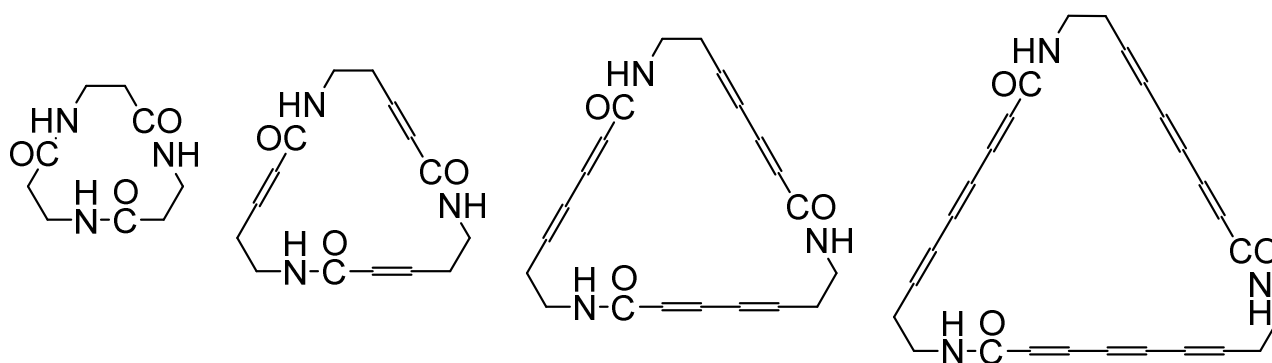


Figure 48 : Tels les frères Dalton, les monomères de cette famille se différencient par leur taille, le plus petit étant le plus vieux, mais le plus grand étant le plus jeune qui n'a pas encore vu le jour.

Nous avons commencé un projet de cyclisation d'un monomère substitué par une paire d'atomes de fluors (Figure 49).

Cette étude reste à approfondir.

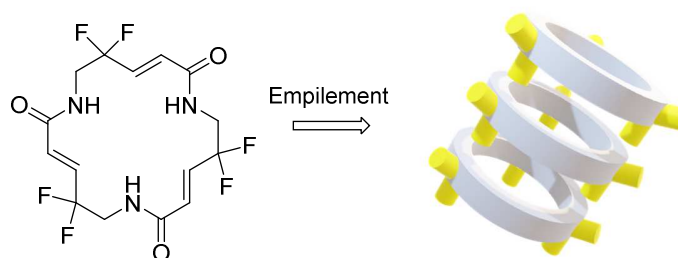


Figure 49 : Illustration schématique des macrocycles peptidiques substitués

Nous nous sommes aussi penchés sur la caractérisation de capsules octamères, formées par l'auto-assemblage de huit trilactames autour d'un fullerène (Figure 50).

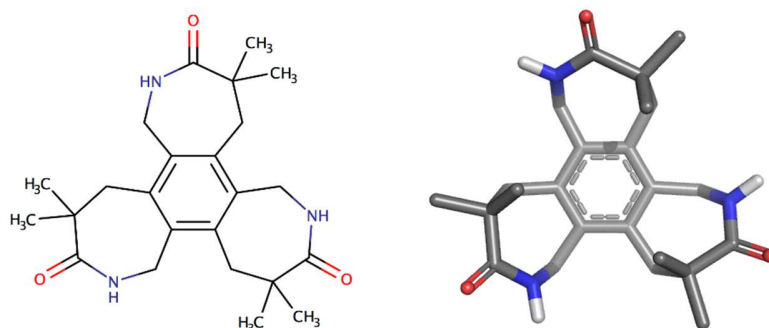


Figure 50 : Représentation d'un trilactame

Nous avons pu obtenir un visuel des agglomérats formés par ces nanocapsules (Figure 51).

Cependant, nous ne pouvons pas prouver rigoureusement qu'il s'agit bien des assemblages recherchés, puisqu'il nous faudrait les observer à un agrandissement encore plus grande afin de mieux différencier ces particules. Cela serait intéressant de tenter l'expérience avec un HTREM si nous en avons l'occasion.

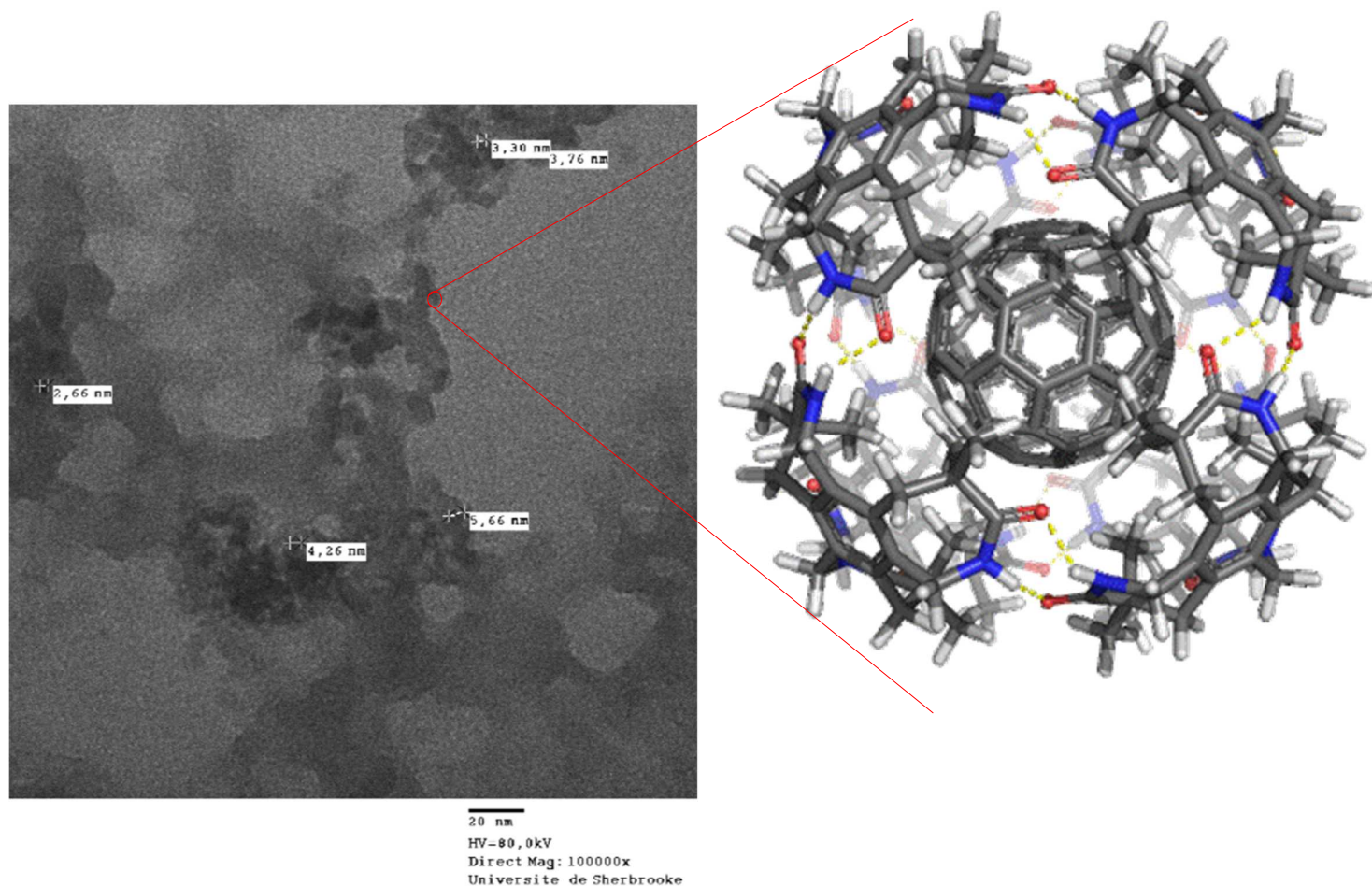


Figure 51: Image au TEM de grappes de sphères de même dimension que les nanocapsules cibles

Dans la figure 51, nous avons une photo prise au TEM sur laquelle nous pouvons observer des particules sphériques dont les dimensions corrélerent avec la taille de la nanocapsule recherchée. Il a été très difficile d'obtenir ces images, car nous ne pouvons pas garder les échantillons plus de 5 secondes sous le faisceau, puisqu'ils se désintégraient et fondaient à cause de sa chaleur.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Lehner M. *The complete pyramids: solving the ancient mysteries*, Thames & Hudson, **1997**.
- ² Vincent P. *Matériaux 5ème année: Initiation aux nanotechnologies*, Polytech-Lyon, **2013**, 302 pages.
- ³ Janzen R. *TransPod Ultra-High-Speed Tube Transportation: Dynamics of Vehicles and Infrastructure*, Procedia Engineering, Volume 199, **2017**, Pages 8-17, ISSN 1877-7058.
- ⁴ Lehn J-M. *La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives*, De Boeck Université, **1997**, 288 pages.
- ⁵ Dao T. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, **2017**, 402 pages.
- ⁶ Lehn J-M. *Supramoléculaire (CHIMIE)*, Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 28 janvier **2020**. URL : <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/supramoleculaire-chimie/>
- ⁷ Sauvage J-P., Weiss J. *Synthesis of biscopper(I) [3]-catenates: multiring interlocked coordinating systems*, JACS, **1985**, 107, 21, 6108-6110.
- ⁸ Stoddart J. F., Spencer N. *A Molecular Shuttle*, JACS, **1991**, 113, 13, 5131-5133.
- ⁹ Stoddart J. F., Badjić J. D., Balzani V. *A Molecular Elevator*, Science, 2004, Vol. 303, Issue 5665, pp. 1845-1849.
- ¹⁰ Stoddart, J.F., Bruns C.J., *Rotaxane-Based Molecular Muscles*, Acc. Chem. Res., **2014**, 47, 7, 2186-2199.
- ¹¹ Stoddart, J.F., Green, J.E., Choi, J.W., et al., *A 160-kilobit Molecular Electronic Memory Patterned at 1011 Bits per Square Centimetre*, Nature, **2007**, 445, pages 414-417.
- ¹² Feringa, B.L., Koumura, N., Ziljistra, R.W.J., et al, *Light-Driven Monodirectional Molecular Rotor*, Nature, **1999**, 401, 152-155.
- ¹³ Feringa, B.L., Eelkema, R., Pollard, M.M., et al, *Nanomotor Rotates Microscale Objects*, Nature, **2006**, 440, 163.
- ¹⁴ Feringa, B.L., Kudernac, T., Ruangsupapichat, N., et al. *Electrically Driven Directional Motion of a Four-Wheeled Molecule on a Metal Surface*, Nature, **2011**, 479, 208-211.
- ¹⁵ Peplow, M., *The Tiniest Lego: A Tale of Nanoscale Motors, Rotors, Switches and Pumps*, Nature, **2015**, 525, 18-21.

-
- ¹⁶ Mayer N. *Le prix Nobel de chimie 2016 récompense les pionniers de la machine moléculaire*, Futura Sciences [en ligne], consulté le 28 janvier **2020**. URL : <https://www.futura-sciences.com/sciences/actualites/chimie-prix-nobel-chimie-2016-recompense-pionniers-machine-moleculaire-64674/>
- ¹⁷ Vale, R.D., Reese, T., S., Sheetz, M., P., *Identification of a Novel Force-Generating Protein, Kinesin, Involved in Microtubule-Based Motility*, Cell., **1985**, 42(1), 39-50.
- ¹⁸ Wickstead, B., Gull, K., Richards, T. R., *Patterns of Kinesin Evolution Reveal a Complex Ancestral Eukaryote with a Multifunctional Cytoskeleton*, BMC Evol. Biol., **2010**, 10, 110.
- ¹⁹ Asbury C. *Kinesin: world's tiniest biped*, Current Opinion in Cell Biology, **2005**, 17, 89-97.
- ²⁰ Weisenberg RC. *Microtubule formation in vitro in solutions containing low calcium concentrations*, Science, **1972**, 177 (4054), 1104-1105.
- ²¹ Karp G. Iwasa J. Marshall W. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. USA: John Wiley & Sons, **2005**, p. 355, 780 pages.
- ²² Purcell A. DNA, *Basic Biology*, **2016** [en ligne], consulté le 28 janvier 2020. URL : <https://web.archive.org/web/20170105045651/http://basicbiology.net/micro/genetics/dna/>
- ²³ Wang, X., Ramalingam, M., Kong, X., Zhao, L., *Nanobiomaterials: Classification, Fabrication and Biomedical Applications*. John Wiley & Sons, **2017**, 238 pages.
- ²⁴ Campbell E. S. *Hydrogen bonding and the interactions of water molecules*. J. Chem. Phys, Volume 20, **1952**, pages 1411-1420.
- ²⁵ Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, **1999**, 507 pages.
- ²⁶ Grabowski S. J. *Hydrogen bonding - New Insights*, Springer, **2006**, 536 pages.
- ²⁷ Steiner, T. *The Hydrogen Bond in the Solid State*, Angewandte Chemie International Edition, Volume 41, Issue 1, **2002**, pages 48-76.
- ²⁸ Gastone Gilli, Fabrizio Bellucci, Valeria Ferretti et Valerio Bertolasi. *Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the β -diketone fragment*. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 3, 1023-1028
- ²⁹ Gastone Gilli, Valerio Bertolasi, Valeria Ferretti et Paola Gilli. *Resonance-assisted hydrogen bonding. III. Formation of intermolecular hydrogen-bonded chains in crystals of [beta]-diketone enols and its relevance to molecular association*. Acta Cryst, **1993**, B49, 564-576

-
- ³⁰ Zhou, Y., Deng, G., Zheng, Y. et al. *Evidences for Cooperative Resonance-Assisted Hydrogen Bonds in Protein Secondary Structure Analogs*. Nature Sci Rep, **2016**, 6, 36932.
- ³¹ Filot, I. A. W.; Palmans, A. R. A.; Hilbers, P. A. J.; van Santen, R. A.; Pidko, E. A.; de Greef, Tom F. A. *Understanding Cooperativity in Hydrogen-Bond-Induced Supramolecular Polymerization: A Density Functional Theory Study*. The Journal of Physical Chemistry B, **2010**, 114, 13667-13674.
- ³² Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Supramolecular Polymers*. Chem. Rev., **2001**, 101, 4071– 4098 DOI: 10.1021/cr990125q
- ³³ Cordier, P.; Tournilhac, F.; Soulie-Ziakovic, C.; Leibler, L. *Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly*. Nature, **2008**, 451, 977– 980 DOI: 10.1038/nature06669
- ³⁴ Cui Y, Wei QQ, Park HK, Lieber CM, *Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species*. Science **2001**, 293, 1289.
- ³⁵ Huang Y, Duan X, Cui Y, Lauhon LJ, Kim KH, Lieber CM, *Logic gates and computation from assembled nanowire building blocks*. Science **2001**, 294, 1313.
- ³⁶ Diehl MR, Yaliraki SN, Beckman RA, Barahona M, Heath JR, *Self-assembled, deterministic carbon nanotube wiring networks*. Angew. Chem. Int. Ed **2002**, 41, 353.
- ³⁷ Collins PG, Arnold MS, Avouris P, *Engineering carbon nanotubes and nanotube circuits using electrical breakdown*. Science **2001**, 292, 706.
- ³⁸ Sun Y, Xia Y, *Shape-controlled synthesis of gold and silver nanoparticles*. Science **2002**, 298, 2176.
- ³⁹ Yu L, Banerjee IA, Matsui H, J. *Direct growth of shape-controlled nanocrystals on nanotubes via biological recognition*. Am. Chem. Soc **2003**, 125, 14837.
- ⁴⁰ Pirard, S.L., Douven, S. & Pirard, J. *Large-scale industrial manufacturing of carbon nanotubes in a continuous inclined mobile-bed rotating reactor via the catalytic chemical vapor deposition process*. Front. Chem. Sci. Eng., **2017**, 11, 280–289.
- ⁴¹ Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Functional Supramolecular Polymers*. Science, **2012**, 335, 813– 817 DOI: 10.1126/science.1205962
- ⁴² Yang, L.; Tan, X.; Wang, Z.; Zhang, X. *Supramolecular Polymers: Historical Development, Preparation, Characterization, and Functions*. Chem. Rev., **2015**, 115, 7196– 7239 DOI: 10.1021/cr500633b
- ⁴³ Freyhardt, C., Tsapatsis, M., Lobo, R. et al. *A high-silica zeolite with a 14-tetrahedral-atom pore opening*. Nature, **1996**, 381, 295–298. <https://doi.org/10.1038/381295a0>

-
- ⁴⁴ Kim, H. S.; Hartgerink, J. D.; Ghadiri, M. R. *Oriented Self-Assembly of Cyclic Peptide Nanotubes in Lipid Membranes* J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 4417-4424.
- ⁴⁵ Eisenberg, B. *Acc. Ionic Channels in Biological Membranes: Natural Nanotubes* Chem. Res. **1998**, 31, 117-123
- ⁴⁶ Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture* Nature (London) **1993**, 366, 324-7.
- ⁴⁷ Beaux, M. F., II; McIlroy, D. N.; Gustin, K. E. *Utilization of solid nanomaterials for drug delivery* Expert. Opin. Drug Delivery **2008**, 5, 725-735.
- ⁴⁸ Hilder, T. A.; Hill, J. M. *Modeling the Loading and Unloading of Drugs into Nanotubes*. Small **2009**, 5, 300-308
- ⁴⁹ P. Yager, P. E. Schoen, *Formation of Tubules by a Polymerizable Surfactant*, Mol. Cryst. Liq. Cryst. **1984**, 106, 371.
- ⁵⁰ N. Nakashima, S. Asakuma, J.-M. Kim, T. Kunitake, *Helical Superstructures are Formed from Chiral Ammonium Bilayers*, Chem. Lett. **1984**, 1709.
- ⁵¹ K. Yamada, H. Ihara, T. Ide, T. Fukumoto, C. Hirayama, *Formation of Helical Super Structure from Single-Walled Bilayers by Amphiphiles with Oligo-L-Glutamic Acid-Head Group*, Chem. Lett. **1984**, 1713.
- ⁵² Girard, C., Lesage, F., *Canaux K2P neuronaux : aspects moléculaires et fonctionnels*, M/S : médecine sciences, **2004**, 20, 5, p. 544–549.
- ⁵³ B. Eisenberg, *Ionic Channels in Biological Membranes: Natural Nanotubes*, Acc. Chem. Res. **1998**, 31, 117–123.
- ⁵⁴ P. B. Sigler, Z. Xu, H. S. Rye, S. G. Burston, W. A. Fenton, A. L. Horwich, *Structure and Function in GroEL-Mediated Protein Folding* Annu. Rev. Biochem. **1998**, 67, 581–608.
- ⁵⁵ P. Zwickl, D. Voges, W. Baumeister, *The proteasome: a macromolecular assembly designed for controlled proteolysis*, Philos. Trans. R. Soc. London B **1999**, 354, 1501–1511.
- ⁵⁶ M. Borgnia, S. Nielsen, A. Engel, P. Agre, *Cellular and Molecular Biology of the Aquaporin Water Channels* Annu. Rev. Biochem. **1999**, 68, 425–458.
- ⁵⁷ Gao, X.; Matsui, H. *Peptide-Based Nanotubes and Their Applications in Bionanotechnology*. Adv Mater. **2005**, 17(17), 2037–2050.
- ⁵⁸ Mesa, A.C., Scorzoni, L., Zaragoza, O., *It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug*. Frontiers in Microbiology, **2012**, 3, 286-289.

-
- ⁵⁹ Kim, J.W., Galanzha, E., Zaharoff, D., Griffin, R., Zharov, V., *Nanotheranostics of Circulating Tumor Cells, Infections and Other Pathological Features in Vivo*, Mol. Pharmaceutics **2013**, 10, 3, 813-830
- ⁶⁰ Gregori, M., Taylor, M., Salvati, E., et al. *Retro-Inverso Peptide Inhibitor Nanoparticles as Potent Inhibitors of Aggregation of the Alzheimer's A β Peptide*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, **2016**, 13, 723-732.
- ⁶¹ Jagtapa, P., Sritharan, V., Gupta, S., *Nanotheranostic approaches for management of bloodstream bacterial infections*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, **2017**, 13, 329-341.
- ⁶² Qi, G.-B., Gao, Y.-J., Wang, L., Wang, H., *Self-Assembled Peptide-Based Nanomaterials for Biomedical Imaging and Therapy*. Adv. Mater. **2018**, 30, 170, 34-44.
- ⁶³ Kaplan DL, Nat. *Spiderless spider webs*. Biotech **2002**, 20, 239.
- ⁶⁴ Ross, C., Poirier, M. *Protein aggregation and neurodegenerative disease*. Nat Med 10, **2004**, S10–S17
- ⁶⁵ Thody, S.A., Mathew, M.K., Udgaonkar, J.B., *Mechanism of aggregation and membrane interactions of mammalian prion protein*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, **2018**, 1860, 9, 1927-1935.
- ⁶⁶ Sarikaya M, Tamerler C, Jen AKY, Schulten K, *Molecular biomimetics: nanotechnology through biology*. Nat. Mater **2003**, 2, 577.
- ⁶⁷ De Santis P, Morosetti S, Rizzo R, *Conformational Analysis of Regular Enantiomeric Sequences Macromolecules* **1974**, 7, 52.
- ⁶⁸ Ghadiri MR, Granja JR, Milligan RA, McRee DE, Khazanovich N, *Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture*. Nature **1993**, 366, 324.
- ⁶⁹ Fernandez-Lopez, S., Kim, H., Choi, E. et al. *Antibacterial agents based on the cyclic D,L- α -peptide architecture*. Nature, **2001**, 412, 452-455.
- ⁷⁰ Kim, H. S. *Self-Assembling Cyclic D,L-Peptide Nanotubes as Synthetic Transmembrane Channels: From Chemical, Biological, and Practical Perspectives* Ch. 3–4. Thesis, 1999, The Scripps Research Institute, La Jolla, California.
- ⁷¹ Dennis M. *Absorption processes*, In: *Comprehensive medicinal chemistry*. Vol. 5, Sammes PG, Taylor JB, eds. Oxford, UK: Pergamon, **1990**, pp 1-44.
- ⁷² Pajouhesh, H., Lenz, G.R. *Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. Neurotherapeutics*, **2005**, 2, 541-553.
- ⁷³ Gong, B., Shao, Z., *Self-Assembling Organic Nanotubes with Precisely Defined, Sub-nanometer Pores: Formation and Mass Transport Characteristics*, Acc. Chem. Res. **2013**, 46, 12, 2856-2866.

-
- ⁷⁴ Magrez, A., Kasas, S., Salicio, et al., *Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials*, Nano Letters, **2006**, 6 (6), pp. 1121-1125.
- ⁷⁵ Bauzá, A., Frontera, A., *Supramolecular nanotubes based on halogen bonding interactions: cooperativity and interaction with small guests*, Phys. Chem. Chem. Phys., **2017**, 19, 12936-12941
- ⁷⁶ Dory, Y. Communication personnelle.
- ⁷⁷ Dory, Y. Communication personnelle.
- ⁷⁸ Dory, Y. Communication personnelle.
- ⁷⁹ Dory, Y. Communication personnelle.
- ⁸⁰ Marmin, T. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2016**, 190 pages.
- ⁸¹ Marmin, T. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2016**, 190 pages.
- ⁸² Marmin, T., Dory, Y., *Self-Assembly of C3 Symmetric Rigid Macrolactams into Very Polar and Porous Trigonal Crystals*, Chemistry A European Journal, **2019**, 25, 27, 6707-6711.
- ⁸³ Marmin, T., Dory, Y., *Self-Assembly of C3 Symmetric Rigid Macrolactams into Very Polar and Porous Trigonal Crystals*, Chemistry A European Journal, **2019**, 25, 27, 6707-6711.
- ⁸⁴ Marmin, T., Dory, Y. *Self-Assembly of C3 Symmetric Rigid Macrolactams into Very Polar and Porous Trigonal Crystals*. Chem. Eur. J. **2019**, 25, 6707.
- ⁸⁵ Marmin, T. Communication personnelle.
- ⁸⁶ Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. *Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties*. J. Med. Chem. **2000**, 43: 3714-3717.
- ⁸⁷ Pyka-Pajak, A., Babuška, M., Zachariasz, M., *A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs*, Acta poloniae pharmaceutica - Drug Research, **2006**, Vol. 63, No. 3, pp. 159-167
- ⁸⁸ Martí-Centelles, V., Pandey, M. D., Burguete, M. I., Luis, S.V., *Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization*, Chem. Rev. **2015**, 115, 16, 8736-8834.
- ⁸⁹ Bernard, S., *Thèse de Doctorat*, Université de Sherbrooke, 2011, 314 pages.
- ⁹⁰ Bernard, S., *Thèse de Doctorat*, Université de Sherbrooke, 2011, 314 pages.
- ⁹¹ Liu, H., Jiang, X., Cong, Z., *Synthesis of trans,trans-2,4-hexadienyl acetate*, Guangzhou Huagong, **2012**, 2, 40, 93-94.

-
- ⁹² Stress, C. J., Sauter, B., Schneider, L.A., Sharpe, T., Gillingham, D., *A DNA-Encoded Chemical Library Incorporating Elements of Natural Macrocycles*, *Angewandte Chemie*, **2019**, 58, 28, 9570-9574.
- ⁹³ Han, B.Y., Lam, N.Y., et al. *A synthesis-enabled relative stereochemical assignment of the C1-C28 region of hemicalide* *Chem. Comm.*, **2018**, 54, 26, 3247-3250.
- ⁹⁴ Law, K.R., McErlean, C., *Extending the Stetter Reaction with 1,6-Acceptors*, *Chemistry - A European Journal*, **2013**, 19, 47, 15852-15855.
- ⁹⁵ Huang, Y., Fananas-Mastral, M., Minnaard, A.J., Feringa, B.L., *A novel catalytic asymmetric route towards skipped dienes with a methyl-substituted central stereogenic carbon*, *Chemical Comm.*, **2013**, 49, 32, 3309-3311.
- ⁹⁶ Wadsworth, W., S., Emmons, W., D., *The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 7, 1733-1738
- ⁹⁷ Thompson, S., Heathcock, C., *Effect of Cation, Temperature, and Solvent on the Stereoselectivity of the Horner-Emmons Reaction of Trimethyl Phosphonoacetate with Aldehydes*, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 10, 3386-3388.
- ⁹⁸ Bernard, S., *Thèse de Doctorat*, Université de Sherbrooke, 2011, 314 pages.
- ⁹⁹ Geiseler, O., Podlech, J., *Total synthesis of infectopyrone, aplysiopsenes A–C, ent-aplysiopsene D, phomapyrones A and D, 8,9-dehydroxylarone, and nectriapyrone*, *Tetrahedron*, 2012, 68, 36, 7280-7287.
- ¹⁰⁰ Yokohama, H., Ejiri, H., Mizyazawa, M., et al. *Asymmetric synthesis of fagomine*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 852-856.
- ¹⁰¹ Fried, J.; Sabo, E. F. 9 α -Fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 1455– 1456,
- ¹⁰² Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., et al. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1997**, 23, 3-25.
- ¹⁰³ Lipinski, C. A. *Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability*. *J. Pharm. Tox. Meth.*, **2000**, 44, 235-249.
- ¹⁰⁴ C. Hansch, J. P. Björkrot, A. Leo. *Hydrophobicity and Central Nervous System Agents: On the Principle of Minimal Hydrophobicity in Drug Design*. *J. Pharm. Sci.*, **1987**, 76, 9, 663-687.
- ¹⁰⁵ Filot, I. A. W.; Palmans, A. R. A.; Hilbers, P. A. J.; van Santen, R. A.; Pidko, E. A.; de Greef, Tom F. A. *Understanding Cooperativity in Hydrogen-Bond-Induced Supramolecular Polymerization: A Density Functional Theory Study*. *The Journal of Physical Chemistry B*, **2010**, 114, 13667-13674.

-
- ¹⁰⁶ Nadon, J-F., Dory, Y., et al. *Synthesis of Gly- $\psi[(Z)CF=CH]$ -Phe, a Fluoroalkene Dipeptide Isostere, and Its Incorporation into a Leu-enkephalin Peptidomimetic*, ACS Chem. Neurosci. **2017**, 8, 1, 40-49.
- ¹⁰⁷ Nadon, J-F., Dory, Y., et al. *Synthesis of Gly- $\psi[(Z)CF=CH]$ -Phe, a Fluoroalkene Dipeptide Isostere, and Its Incorporation into a Leu-enkephalin Peptidomimetic*, ACS Chem. Neurosci. **2017**, 8, 1, 40-49.
- ¹⁰⁸ Baillargeon, P. *Conception, synthèse et caractérisation d'assemblages supramoléculaires stabilisés par ponts hydrogènes: nanotubes organiques et capsules moléculaires*. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, **2008**, 449 p.
- ¹⁰⁹ Bonin, A. *Conception, synthèse et caractérisation d'un monomère pour la fabrication de nanostructures de type capsules*. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, **2014**, 95 pages.
- ¹¹⁰ Delgado, J-L., Herranza, M-A., Martín, N. *The nanoforms of carbon*. J. Mater. Chem., **2008**, 18, 1417-1426.
- ¹¹¹ Quintanar-Guerrero, D., Allémann, E., Doelker, E. et al. *Preparation and Characterization of Nanocapsules from Preformed Polymers by a New Process Based on Emulsification Diffusion Technique*. Pharm Res, **1998**, 15, 1056.
- ¹¹² Kisielowski, c., Freitag, B., Bischoff, M., et al., *Detection of single atoms and buried defects in three dimensions by aberration-corrected electron microscopy with 0.5 Å information limit*. Microscopy and Microanalysis, 2008, 14, 5, 469-77.
- ¹¹³ Jean-Marie Lehn et al., *Self-Assembly of a Circular Double Helicate*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 1838-1840.
- ¹¹⁴ Marmin, T., Dory, Y., *Self-Assembly of C3 Symmetric Rigid Macrolactams into Very Polar and Porous Trigonal Crystals*, Chemistry A European Journal, **2019**, 25, 27, 6707-6711.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

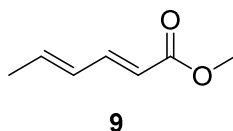
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Benzène	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
Éther diéthylique	Hydruure de calcium
Méthanol	Mg ⁰ et I ₂
Pyridine	Hydruure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydruure de calcium
Toluène	Hydruure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicyle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO₄ ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 µm, Silicyle).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H, ¹³C) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-400. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones.

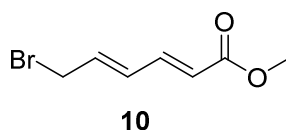
Modes opératoires

Methyl (2E,4E)-hexa-2,4-dienoate (**9**)



Sorbic acid (2.00 g, 17.8 mmol) was dissolved in DCM (70 mL). At 0°C, the reactants were added in the following order: MeOH (1.48 g, 35.6 mmol, 1.50 mL), then DMAP (0.22 g, 1.78 mmol) and finally DCC (4.04 g, 19.6 mmol). The reaction mixture was allowed to slowly reach room temperature. The resulting solution was stirred overnight. The reaction was directly filtrated, concentrated and purified by flash chromatography (100% ethyl acetate) to give **9** as a colorless oil (1.76 g, 78% yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7.26 (dd, 1H, *J* = 15.0, 10.0 Hz), 6.23-6.09 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 1.86 (d, 3H, 6.0Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9 (s), 145.3 (s), 139.6 (s), 129.9 (s), 118.6 (s), 51.6 (s), 18.8 (s).

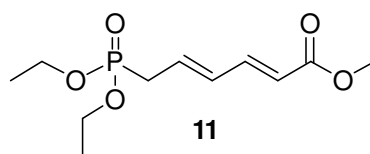
Methyl (2E,4E)-6-bromohexa-2,4-dienoate (**10**)



A mixture of methyl sorbate **9** (5.0 g, 39.6 mmol) and N-bromosuccinimide (7.3 g, 41.3 mmol) in dry chlorobenzene (35 mL) was heated to 100°C over 1 hour. Benzoyl peroxide (0.4 g, 1.8 mmol) was then cautiously added portionwise. After the addition was complete, the reaction mixture was heated under reflux for 3 hr. The reaction was cooled and the chlorobenzene was concentrated. The residual paste was dissolved with Et₂O (75 mL) and was washed with sodium hydroxide (20 mL of a 5% aqueous solution)

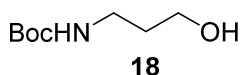
until the washings were colorless. The organic layer was then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated. The crude residue was purified by silica column chromatography (0 to 10% ethyl acetate in hexane) to afford bromide **10** (3.39 g, 42 %) as a light yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 7.26 (m, 1H), 6.39 (dd, 1H, $J = 15.0, 10.0$ Hz), 6.24 (m, 1H), 5.94 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.03 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.75 (s, 3H).

Methyl (2E,4E)-6-(diethoxyphosphoryl)hexa-2,4-dienoate (**11**)



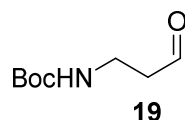
To an argon-flushed flask charged with the bromoester **10** (6.5 g, 29.8 mmol) was added triethylphosphite (7.4 g, 44.7 mmol, 7.7 mL). The reaction mixture was heated at 140 °C for 2 h. Then toluene was added and co-evaporated three times (3×50 mL) with the residual triethylphosphite. The resulting product was purified by silica column chromatography (0 to 5% MeOH in DCM) to afford the desired phosphonate **11** (1.42 g, 41%) as a pale-yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 7.26 (m, 1H), 6.28 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz), 6.05 (sextuplet, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.85 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.10 (td, 4H, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (s, 3H), 2.71 (dd, 2H, $J = 13.0, 8.0$ Hz), 1.30 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz).

Tert-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate (**18**)



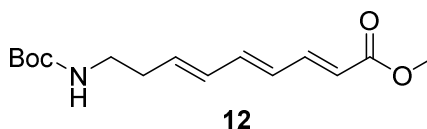
To a 1L flask charged with water (250 mL) and ethyl acetate (100 mL) in strong continuous agitation, was added NaHCO_3 (34.0 g, 0.4 mol), then 3-amino-1-propanol (20.0 g, 0.27 mol), then Boc_2O (62.0 g, 0.28 mol). The reaction mixture was strongly agitated overnight at room temperature. The resulting mixture was then decanted: the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×100 mL) and the organic phase was extracted with water (2×100 mL) and brine (2×100 mL). The resulting solution was dried over anhydrous MgSO_4 , filtrated and concentrated to afford the desired Boc protected 3-amino-1-propanol **18** (44.53 g, 94%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 4.50 (br, 1H), 3.52 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.11 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (quintuplet, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.30 (s, 9H).

Tert-butyl (3-oxopropyl)carbamate (**19**)



To an ice cooled flask charged with tert-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate **18** (0.40 g, 2.28 mmol) and CH₂Cl₂ (50 mL) was added portionwise the Dess-Martin periodinane (1.45 g, 3.42 mmol). The reaction mixture was agitated for 2 h at room temperature. The resulting mixture was then concentrated and diluted in AcOEt to be washed three times with an NaOH 5% aqueous solution. The resulting solution was dried over anhydrous MgSO₄, filtrated on Büchner and then filtrated on a silica column 3 cm thick (30% EtOAc in hexane) to afford the desired aldehyde **19** (0.12 g, 30%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 9.81 (s, 1H), 4.88 (br.s, 1H), 3.42 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.7 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.42 (s, 9H).

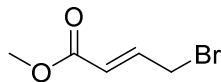
Methyl (2E,4E,6E)-9-((tert-butoxycarbonyl)amino)nona-2,4,6-trienoate (**12**)



(From phosphonate **11** and aldehyde **19**)

To an argon-flushed flask, previously dried to avoid water presence, the phosphonate **11** (0.27 g, 1.04 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) and cooled to -78 °C. The reaction mixture was allowed to slowly reach -60°C. A solution of NaH (0.14 g, 5.64 mmol) in THF was added dropwise to the cooled solution over 30 min, and then was left warming from -60 to -30°C during 30 min to form a red mixture. The aldehyde **19** (0.12 g, 0.69 mmol) was added dropwise and the solution was left warming from -30°C to room temperature over 30 min to form a brown-black mixture. The reaction was quenched by adding a sat. aqueous solution of NH₄Cl (100 mL) and extracted with EtOAc (200 mL × 2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 30% EtOAc in hexane).

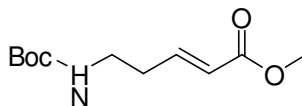
Methyl (E)-4-bromobut-2-enoate (**23**)



23

A mixture of methyl crotonate (5.0 g, 50.0 mmol) and N-bromosuccinimide (9.8 g, 55.0 mmol) in dry chlorobenzene (50 mL) was heated to 100 °C over 1 h. Benzoyl peroxide (0.4 g, 1.8 mmol) was then cautiously added portion wise. After the addition was complete, the reaction mixture was heated under reflux for 3 h. The reaction was cooled and put in the fridge overnight. The mixture was filtrated on diatomaceous earth and the chlorobenzene was concentrated. The residual paste was purified by silica column chromatography (0 to 5% ethyl acetate in hexane) to afford bromide **23** (4.3 g, 46 %) as a light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7.01 (dt, 1H, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 6.03 (dt, 1H, *J* = 15.0, 1.0 Hz), 4.01 (dd, 2H, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 3.76 (s, 9H).

Methyl (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoate (**20**)



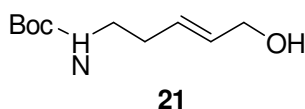
20

NBoc-1,3-aminopropanol **18** (10.0 g, 57 mmol) has been dissolved in a heterogeneous mixture of DCM (200 mL) and an aqueous basic solution of NaHCO₃ 0.5 N and K₂CO₃ 0.05 N (200 mL). The mixture was vigorously mixed then, in the following order, TBACl.H₂O (1.60 g, 5.7 mmol), TCICA (5.30 g, 22.8 mmol) and radical TEMPO (360 mg, 2.3 mmol) were added to the reaction. The oxydation to obtain the aldehyde was completed after 1h. The reaction mixture was filtered on diatomaceous earth, then the resulting mixture was decanted and the phases separated. The aqueous phase was washed with DCM (2 × 40 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and filtrated. The crude residue was not purified.

The crude aldehyde diluted in DCM (300 mL) was put in an ice bath and the methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (23.0 g, 68.4 mmol) was added to the reaction, allowed to reach room temperature and agitated for 4 h. The reaction mixture was concentrated and a solution of ether (140 mL) and EtOAc (60 mL) was added, then all was put in fridge overnight. The white O=PPh₃ precipitate was filtered and rinsed with hexane and the orange solution was concentrated and purified by

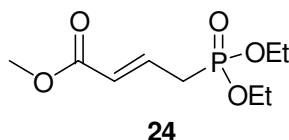
silica column chromatography (0 to 20 % EtOAc in hexane) to afford the desired compound **20** (6.14 g, 47 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 6.89 (dt, *J* = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 5.86 (dt, 1H, *J* = 15.6, 1.6 Hz), 4.58 (br. s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 2.39 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.6 (s), 155.7 (s), 145.7 (s), 122.3 (s), 78.7 (s), 51.0 (s), 38.6 (s), 32.4 (s), 27.9 (s). **SMHR** ESI⁺ calculated for C₁₁H₁₉NO₄ [M+H]⁺: 252.1206, trouvée : 252.1209.

Tert-butyl (E)-(5-hydroxypent-3-en-1-yl)carbamate (**21**)



To a flask charged with ester **20** (2.7 g, 11.7 mmol) and DCM (50 mL), cooled to -78°C, was added BF₃.OEt₂ (1.83 g, 12.9 mmol). After 30 min, DIBAL 1M in DCM (41.6 g, 0.3 mol, 33.5 mL) was added and the reaction was allowed to slowly reach room temperature during the night. A solution of acetic acid 5M in DCM (15 mL) was added, then an aqueous solution of tartaric acid 10% (15 mL). The crude solution was extracted with DCM (3 x 20 mL) and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, then brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtrated on Büchner and concentrated. The crude residue was purified by silica column chromatography (30 to 100 % EtOAc in hexane) to afford the desired compound **21** (2.28 g, 97 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 5.73-5.58 (m, 2H), 4.08 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz), 3.16 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.22 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.42 (s, 9 H). **SMHR** ESI⁺ calculated for C₁₀H₁₉NO₃ [M+H]⁺: 224.1257, trouvée : 224.1260.

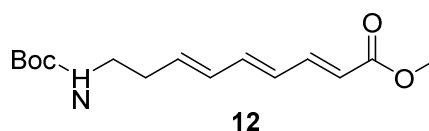
Methyl (E)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (**24**)



Methyl-4-bromocrotonate (4.0 g, 22 mmol) and triethylphosphite (4.1g, 24 mmol) were put together under reflux for 3h. Then, the reaction mixture was allowed to reach room temperature. The crude residue was purified by silica column chromatography (30 to 5 % MeOH in DCM) to afford the desired compound

24 (4.85 g, 85 %) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 6.84 (sextuplet, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.96 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.73 (ddd, 2H, $J = 1.0, 8.0, 23.0$ Hz), 1.31 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.0 (s), 137.7 (s), 125.3 (s), 62.3 (s), 51.5 (s), 30.0 (s), 16.3 (s). **SMHR** ESI+ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0886, trouvée : 237.0891.

Methyl (2E,4E,6E)-9-((tert-butoxycarbonyl)amino)nona-2,4,6-trienoate (12)

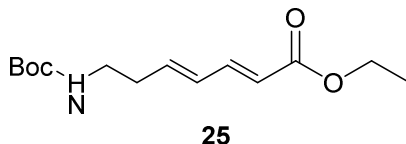


(From alcohol 21 and phosphonate 24)

A solution of DMSO (0.75 mL, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise to a cooled solution (-78°C) of oxalyl chloride (0.43 mL, 5.6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was stirred for 20 min at -78°C , before a solution of alcohol **21** (0.8 g, 3.9 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added slowly. After stirring at -78°C for 1h, Et_3N (2.7 mL, 19.5 mmol) was added at -60°C . After 10min, the cold bath was removed, and the reaction was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was poured into H_2O (50 mL) and extracted CH_2Cl_2 (3 x 70 mL). The combined organic layers, dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The aldehyde **22** (0.77 g) obtained was kept aside for the next step.

To an argon-flushed flask, cooled to 0°C , previously dried to avoid water presence, the phosphonate **24** (1.2 g, 4.68 mmol) was dissolved in dry DMF (50 mL) and added dropwise to a solution of NaH (0.19 g, 4.68 mmol) in dry DMF. The mixture was maintained at 0°C over 45 min, and then was left warming to room temperature during 45 min. Aldehyde **22** (0.77 g, 3.9 mmol) was added dropwise (0°C) and the solution was left warming from to room temperature overnight. The reaction was quenched by adding water (50 mL) and extracted with Et_2O (3 x 50mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 30% EtOAc in hexane).

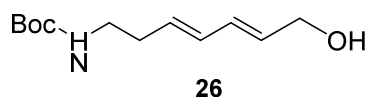
Ethyl (2E,4E)-7-((tert-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate (25)



A solution of DMSO (3.65 mL, 50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise to a cooled solution (-78°C) of oxalyl chloride (2.44 mL, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). The solution was stirred for 20 min at -78°C, before a solution of alcohol **21** (2 g, 9.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added slowly. After stirring at -78°C for 1h, Et₃N (13.5 mL, 0.1 mol) was added at -60°C. After 10 min, the cold bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was poured into H₂O (50 mL) and extracted CH₂Cl₂ (3x70 mL). The combined organic layers, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The aldehyde (1.0 g) obtained was kept aside for the next step.

To an argon-flushed flask, cooled to 0°C, previously dried to avoid water presence, the triethylphosphite (2.74 g, 12 mmol), was dissolved in dry DMF (50mL) and added dropwise to a solution of NaH (0.36 g, 15 mmol) in dry DMF (10 mL). The mixture was maintained at 0°C over 45 min, and then was left warming to room temperature during 45 min. The precedent aldehyde (1.0 g, 5.0 mmol) was added dropwise (0°C) and the solution was left warming from 0°C to room temperature overnight. The reaction was quenched by adding water (50 mL) and extracted with Et₂O (3 x 50mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 30% EtOAc in hexane) to afford the desired compound **25** (0.41 g, 30 %) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7.22 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.54 (br, 1H), 3.22 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.36 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.81 (br, 1H), 1.50 (t, 2H, *J* = 12.0 Hz), 1.48 (s, 9H).

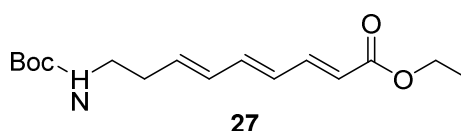
Tert-butyl ((3E,5E)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (26)



To a flask charged with ester **26** (0.41 g, 1.6 mmol) and DCM (15 mL), cooled to -78°C, was added BF₃.OEt₂ (0.25 g, 1.8 mmol). After 30 min, DIBAL 1M in DCM (6.1 g, 43 mmol, 5 mL) was added and the reaction was allowed to slowly reach room temperature during the night. A solution of acetic acid %M in DCM (15 mL) was added, then an aqueous solution of tartaric acid 10% (15 mL). The crude

solution was extracted with DCM (3 x 20 mL) and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , then brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtrated on buchner funnel and concentrated. The crude residue was purified by silica column chromatography (30 to 100 % EtOAc in hexane) to afford the desired compound **26** (80 mg, 22 %) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 6.25-6.07 (m, 2H), 5.77 (dt, 1H, $J = 6.0, 15.0$ Hz), 5.63 (dt, 1H, $J = 8.0, 15.0$ Hz), 4.52 (br, 1H), 4.17 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.18 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.85 (br, 1H), 1.43 (s, 9H).

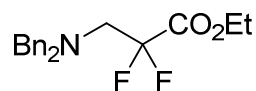
Ethyl (2E,4E,6E)-9-((tert-butoxycarbonyl)amino)nona-2,4,6-trienoate (27)



A solution of DMSO (0.14 mL, 1.75 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise to a cooled solution (-78°C) of oxalyl chloride (0.13 g, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was stirred for 20 min at -78°C , before a solution of alcohol **26** (0.08 g, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added slowly. After stirring at -78°C for 1h, Et_3N (0.5 mL, 3.5 mmol) was added at -60°C . After 10 min, the cold bath was removed, and the reaction was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was poured into H_2O (50 mL) and extracted CH_2Cl_2 (3 x 70 mL). The combined organic layers, dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The aldehyde (0.08 g) obtained was kept aside for the next step.

To an argon-flushed flask, cooled to 0°C , previously dried to avoid water presence, the triethylphosphonoacetate (0.18 g, 0.85 mmol) was dissolved in dry DMF (50 mL) and added dropwise to a solution of NaH (0.03 g, 1.05 mmol) in dry DMF. The mixture was maintained at 0°C over 45 min, and then was left warming to room temperature during 45 min. The precedent aldehyde (0.08 g, 0.35 mmol) was added dropwise (0°C) and the solution was left warming from to room temperature overnight. The reaction was quenched by adding water (50 mL) and extracted with Et_2O (3 x 50mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash column chromatography (0 to 30% AcOEt in hexane).

Ethyl 3-(Dibenzylamino)-2,2-difluoropropanoate (**29**)

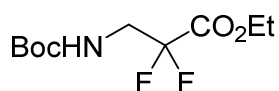


29

A solution containing benzotriazole (6.31 g, 53 mmol), dibenzylamine (10.19 mL, 53 mmol), and paraformaldehyde (1.6 g, 53 mmol) in toluene (100 mL) was heated under reflux with a Dean–Stark trap for 6 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate and then washed six times with 1 M aqueous NaOH. The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was triturated with diethyl ether to yield a mixture of isomers (1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-N,N-dibenzylmethanamine and 2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl-N,N-dibenzylmethanamine), **28**, as a white solid (17.4 g, 100%), which was used in the next step without further purification.

TMSCl (1.9 mL, 15 mmol) was added to a suspension of zinc dust (1.96 g, 30 mmol) in anhydrous THF (100 mL) under an argon atmosphere. After stirring for 10 min, BrCF₂CO₂Et (1.3 mL, 10.0 mmol) was slowly added; the reaction appeared to be slightly exothermic. After stirring for 10 min, a mixture of 1H- and 2H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-N,N-dibenzylmethanamine, **28** (5.0 g, 15 mmol), in anhydrous THF (150 mL) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h, after which saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) was added, and the mixture was then filtered using diatomaceous earth. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic phases were washed with 1 N aqueous HCl, dried (MgSO₄), and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (5% AcOEt in hexane), to yield the title compound (3.32 g, 83%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7.30-7.19 (m, 10H), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.65 (s, 4H), 3.12 (t, 2H, *J* = 13.0 Hz), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz).

Ethyl 3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,2-difluoropropanoate (**30**)

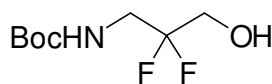


30

A solution containing ethyl 3-(dibenzylamino)-2,2-difluoropropanoate (**29**) (3.20 g, 9.6 mmol) and Boc₂O (3.18 g, 14.6 mmol) in EtOH (50 mL) was added to Pd/C (10%, 0.06 g, 0.6 mmol). Gaseous

hydrogen (five balloons of approximately 15 cm in diameter, for a total of approximately 9 L) was bubbled through the solution while stirring vigorously, and the suspension was stirred overnight at room temperature under a hydrogen atmosphere. The mixture was filtered using diatomaceous earth and rinsed with EtOH. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude product was purified using flash chromatography on silica gel (15, 25, 35 % ethyl acetate in hexane) to yield the title compound **30** (1.35 g, 56%) as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 4.82 (br, 1H), 4.32 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.76 (td, 2H, J = 13.5, 7.0 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.36 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Tert-butyl (2,2-difluoro-3-hydroxypropyl)carbamate (31)



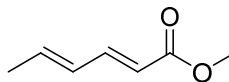
31

LiAlH₄ (0.6 g, 16.11 mmol) and Et₂O (20 mL) were added together at 0°C under argon atmosphere. Compound **30** was added dropwise. Reaction was complete in 30 min, quenched with an aqueous NH₄Cl solution, then filtered using diatomaceous earth and washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and then concentrated under reduced pressure, to yield the compound **31** without purification, as a colorless oil (0.18 g, 100%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 5.07 (br, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 14.0 Hz), 3.54 (td, 2H, J = 7.0, 12.0 Hz), 1.45 (s, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.5 (s), 121.5 (s), 81.5 (s), 61.21 (t), 41.7 (t), 28.31 (s). **SMHR** ESI+ calculated for C₈H₁₅F₂NO₃ [M+H]⁺: 234.0912, trouvée : 234.0914.

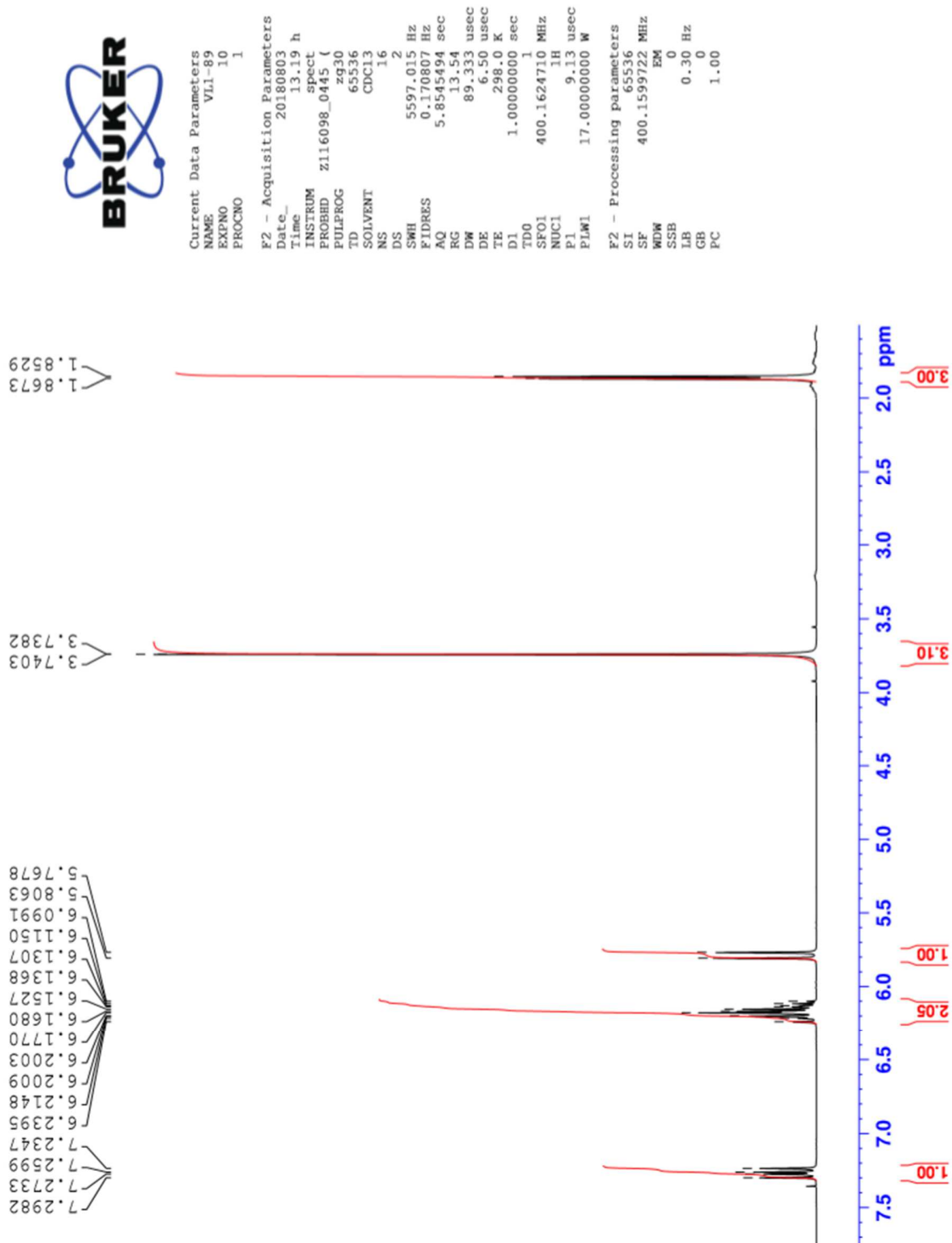
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

Methyl (2E,4E)-hexa-2,4-dienoate (9)

Spectre RMN ^1H



9



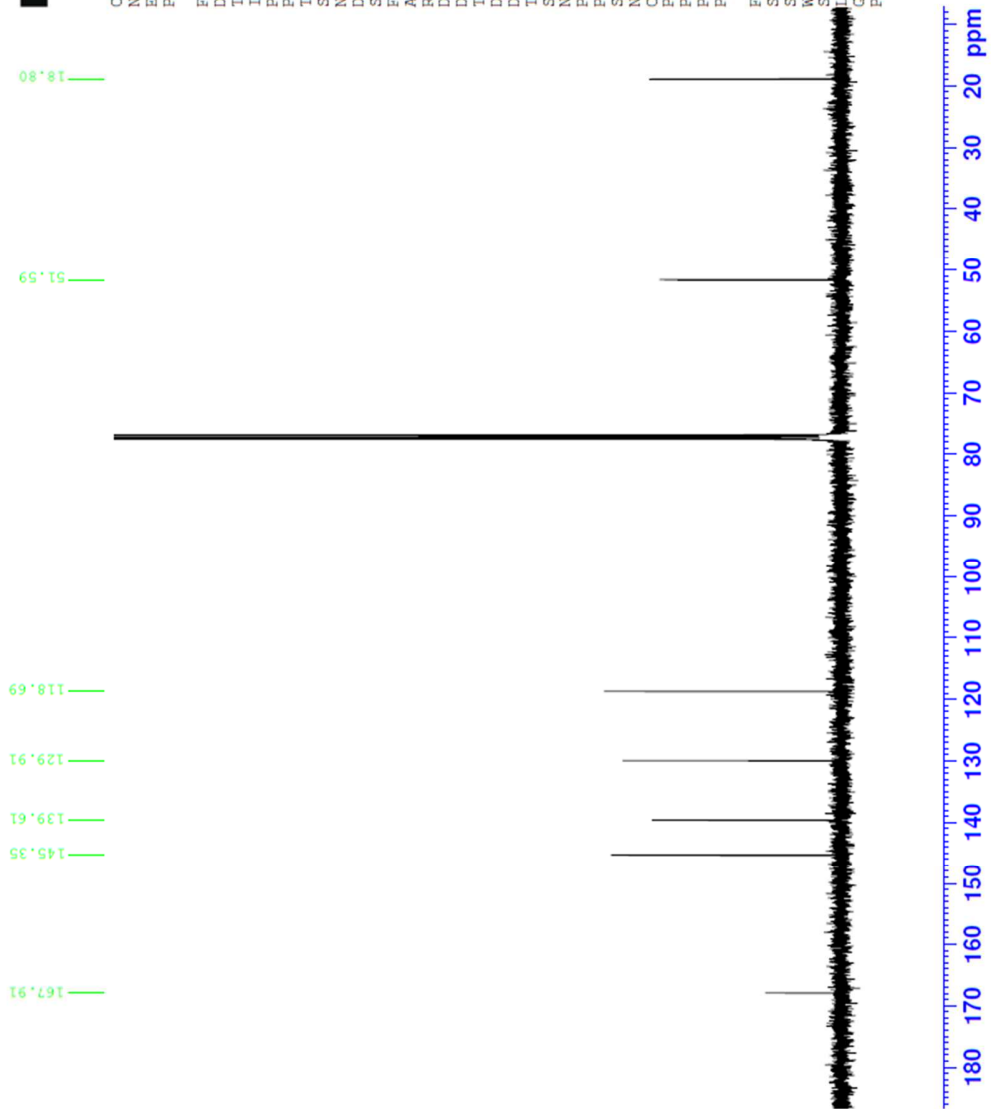
Spectre RMN ¹³C



Current Data Parameters
NAME VLI-47
EXPNO 11
PROCNO 1

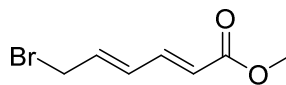
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180420
Time 19.43 h
INSTRUM spect
PROBHD Z116098.0445 (zpg30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 1024
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 199.56
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 100.6303741 MHz
NUC1 13C
P1 9.40 usec
PLW1 71.00000000 W
SFO2 400.1616006 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 17.00000000 W
PLW12 0.17495000 W
PLW13 0.08799700 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6202986 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

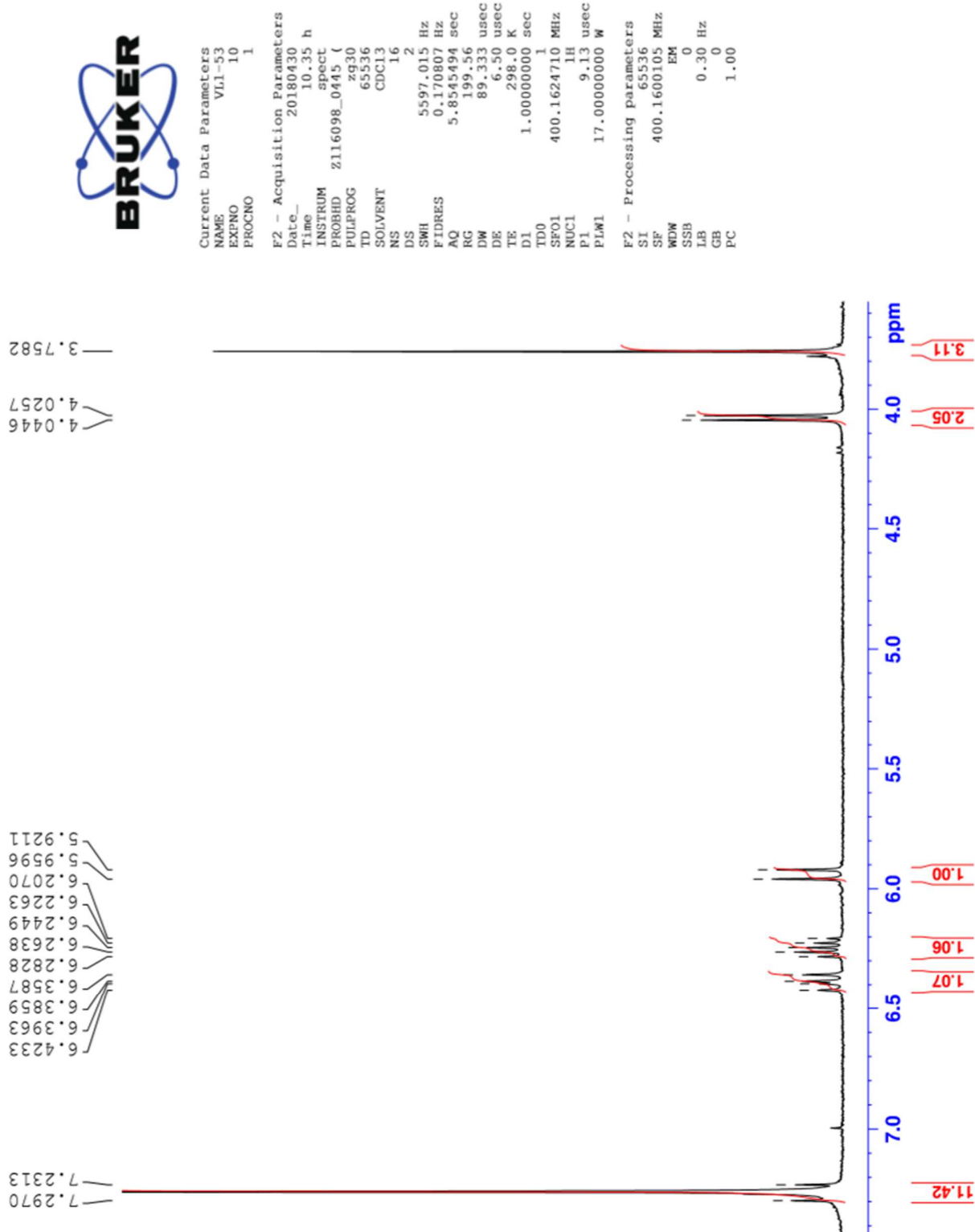


Methyl (2E,4E)-6-bromohexa-2,4-dienoate (10)

Spectre RMN ¹H

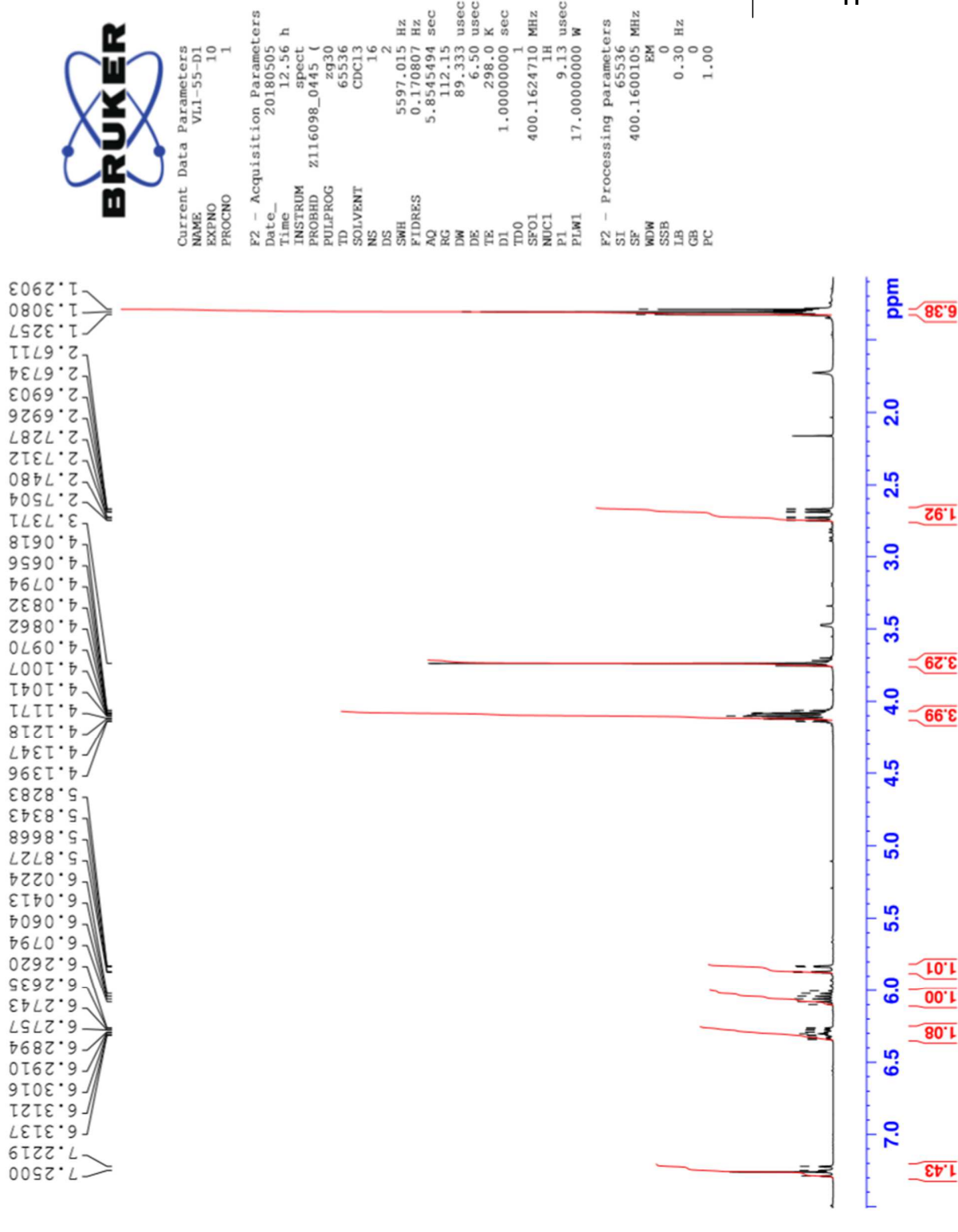
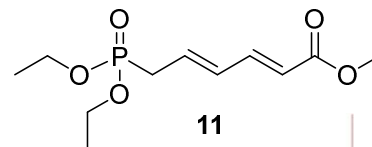


10

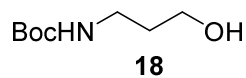


Methyl (2E,4E)-6-(diethoxyphosphoryl)hexa-2,4-dienoate (11)

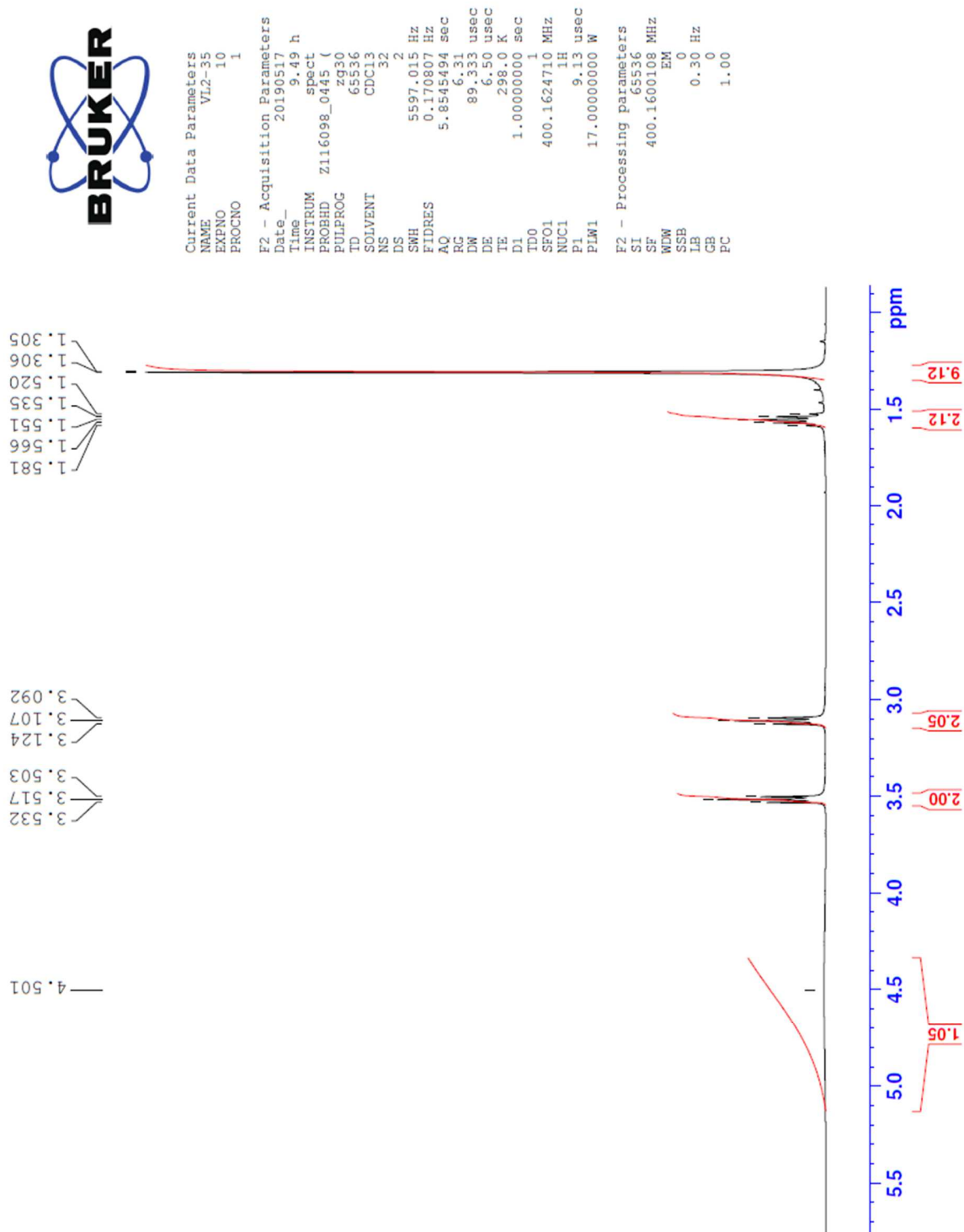
Spectre RMN ¹H



Tert-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate (18)

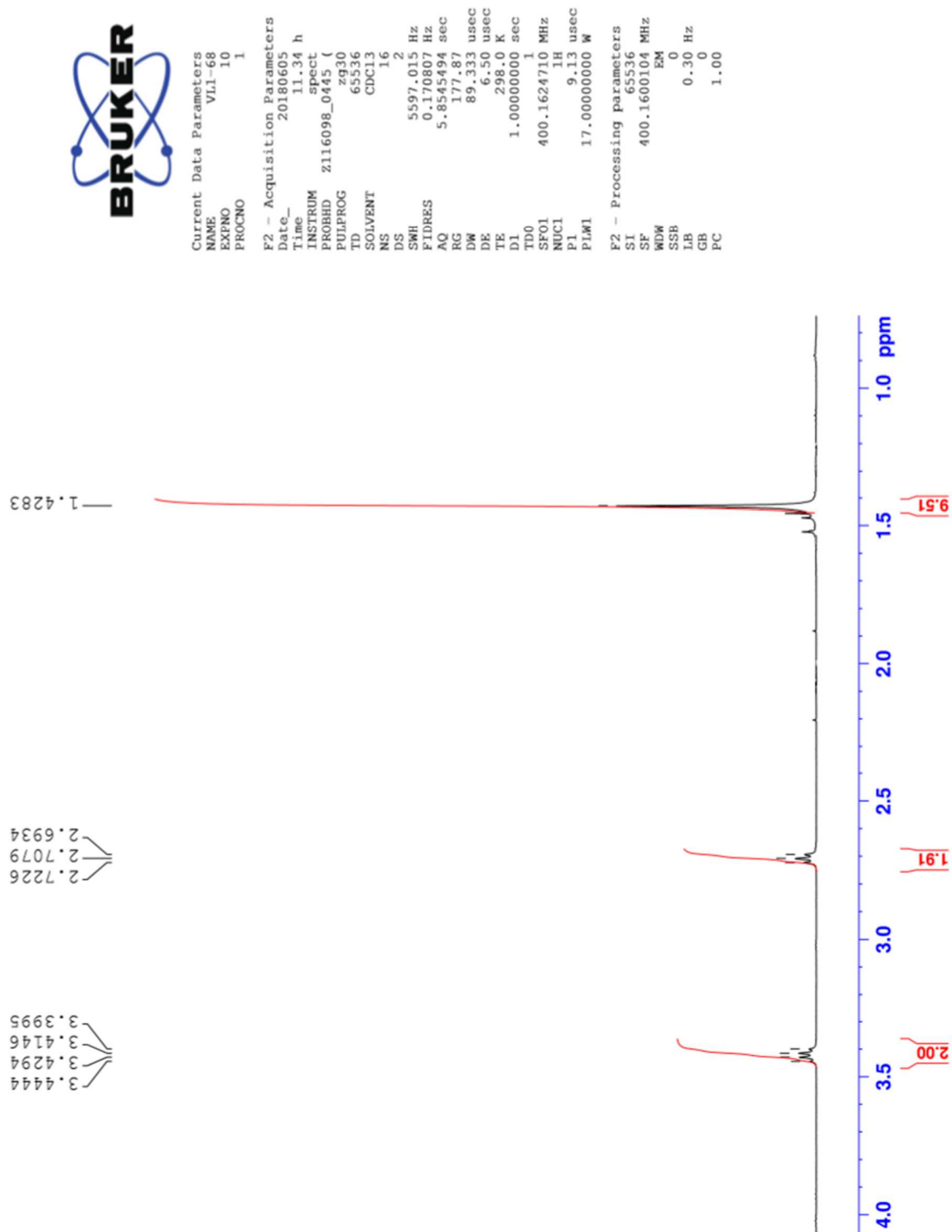
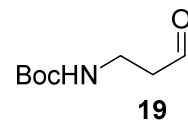


Spectre RMN ¹H



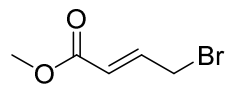
Tert-butyl (3-oxopropyl)carbamate (19)

Spectre RMN ¹H

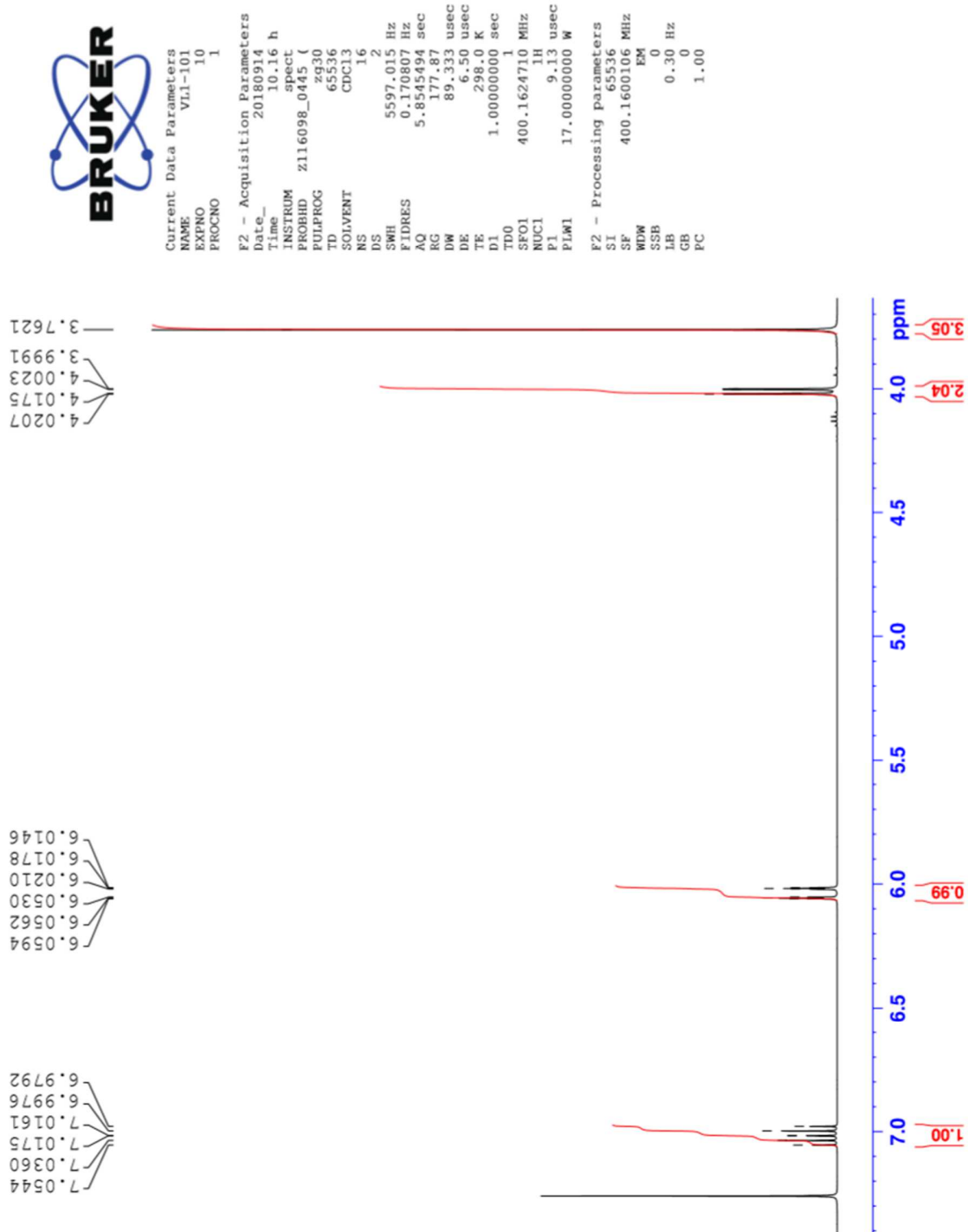


Methyl (E)-4-bromobut-2-enoate (23)

Spectre RMN ¹H

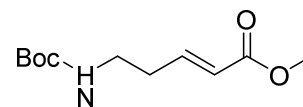


23

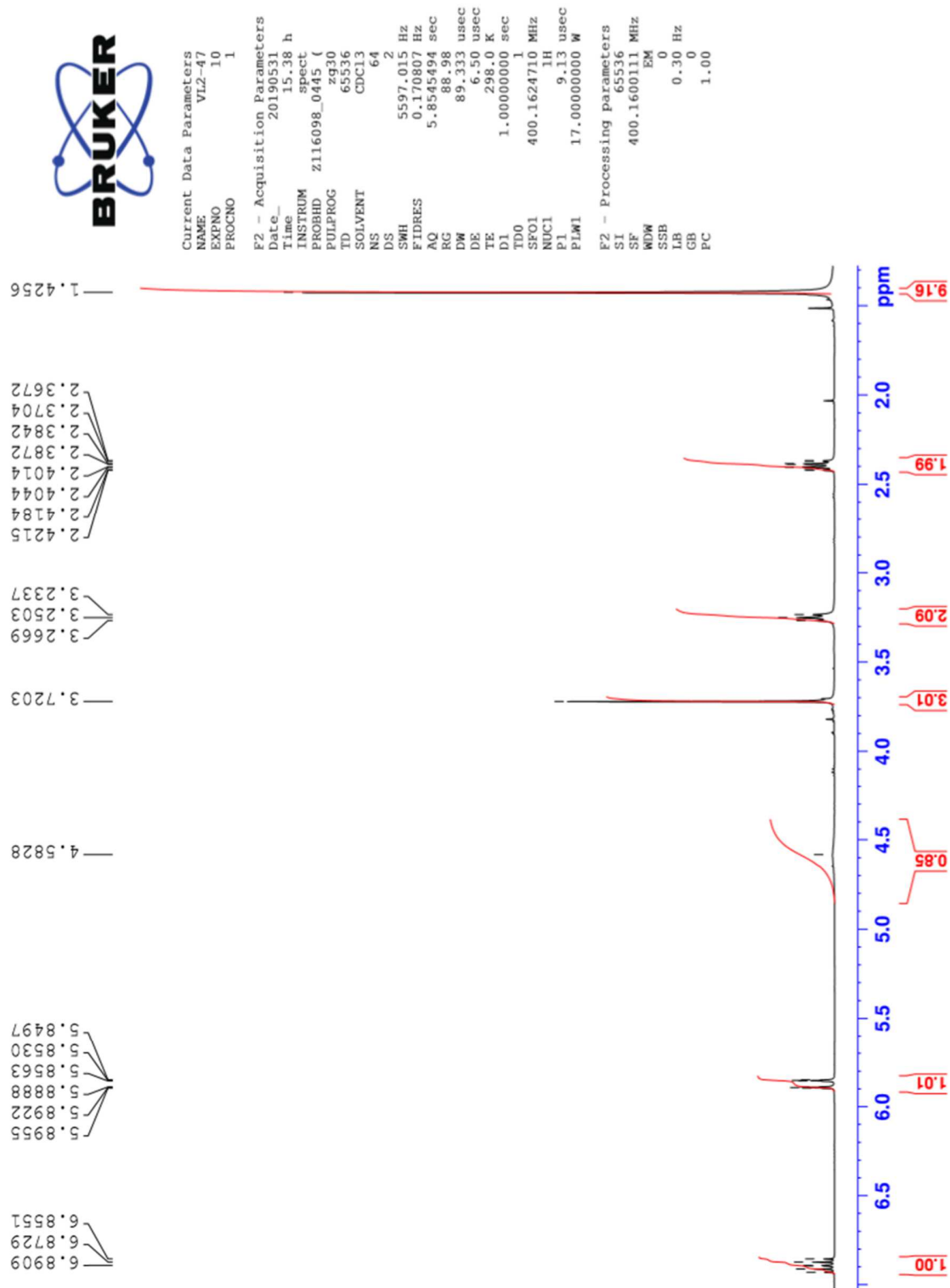


Methyl (E)-5-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoate (20)

Spectre RMN ¹H



20



Spectre RMN ¹³C



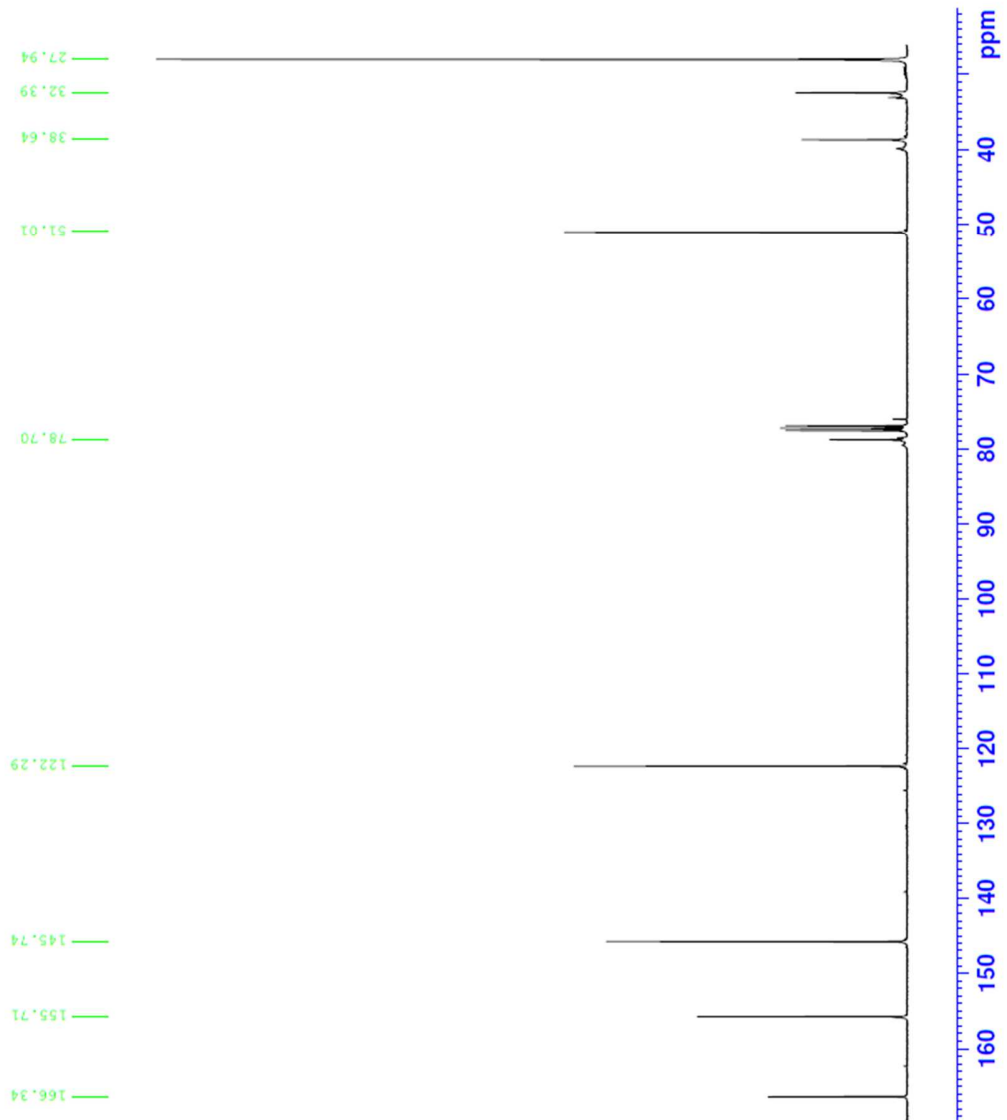
Current Data Parameters
NAME V12-47
EXPNO 11
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200513
Time_ 19.02 h

INSTRUM spect
PROBHD Z116098_0445 (zpg30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4

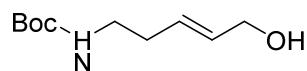
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 199.56
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 100.6303741 MHz
NUC1 13C
P1 9.40 usec
PLW1 71.00000000 W
SFO2 400.1616006 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 17.00000000 W
PLW12 0.17495000 W
PLW13 0.08799700 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6203346 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

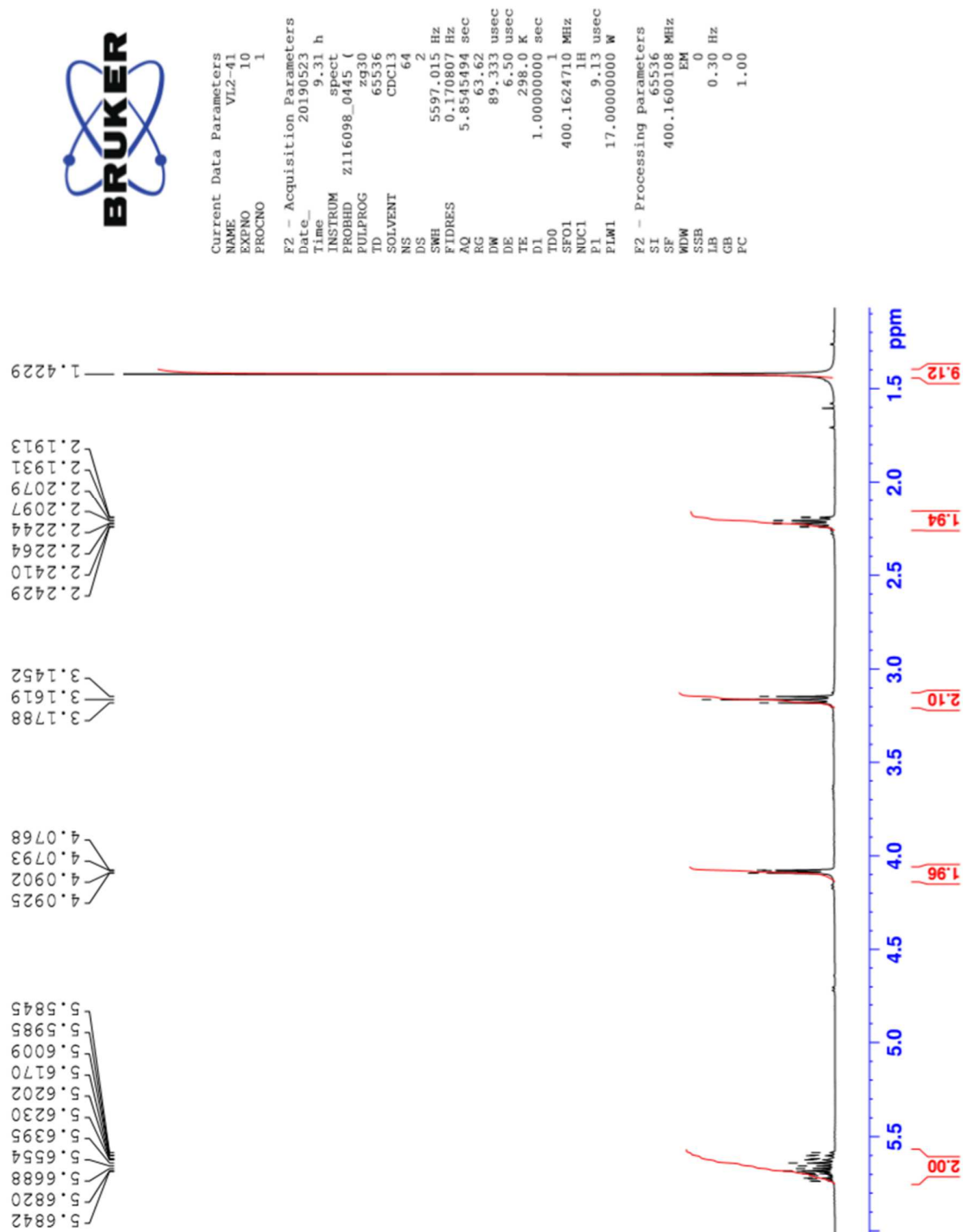


Tert-butyl (E)-(5-hydroxypent-3-en-1-yl)carbamate (21)

Spectre RMN ^1H

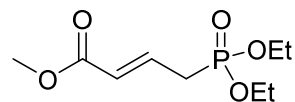


21

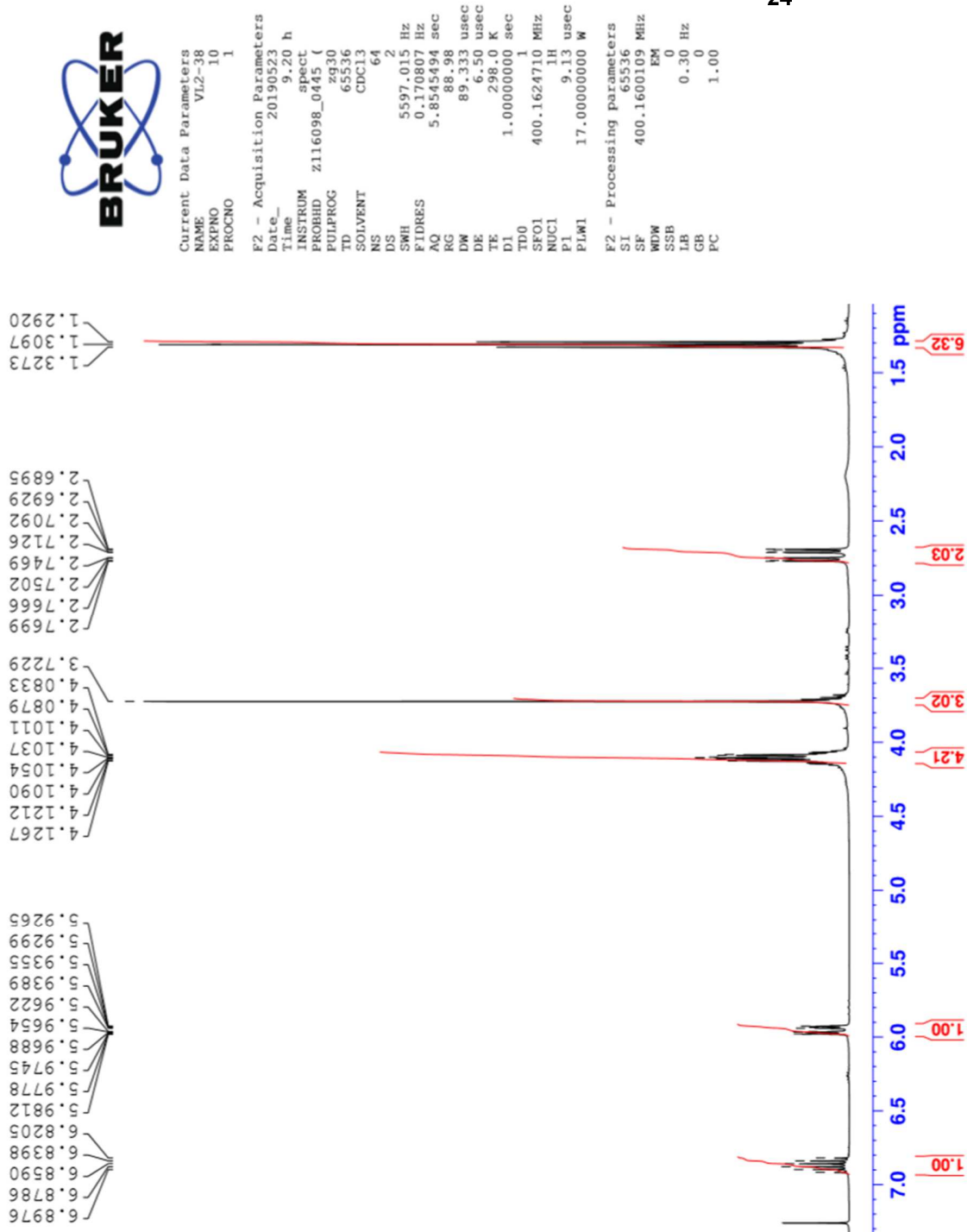


Methyl (E)-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate (24)

Spectre RMN ¹H



24



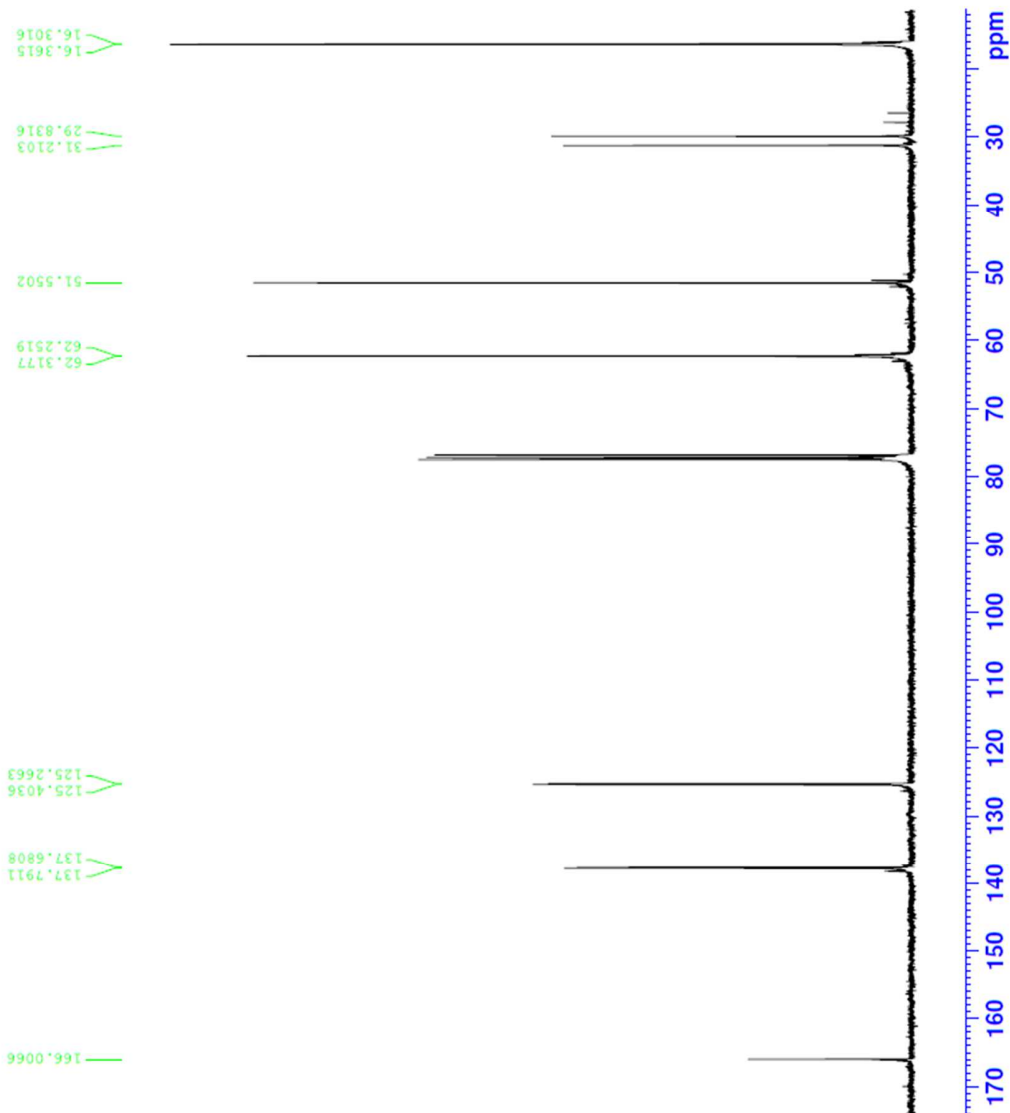
Spectre RMN ¹³C



Current Data Parameters
NAME v12-03
EXPNO 11
PROCNO 1

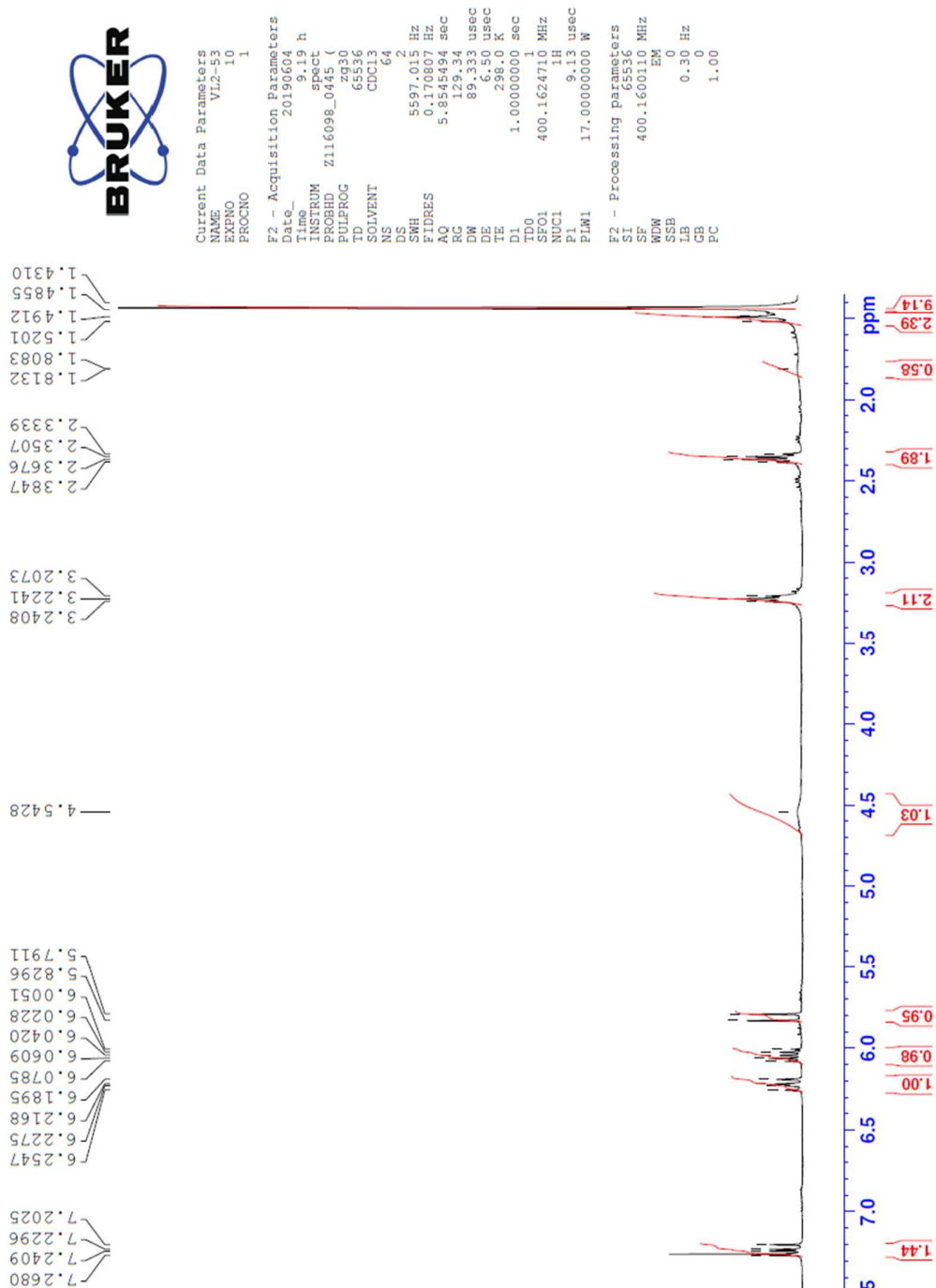
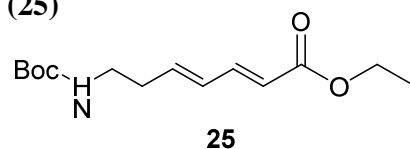
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200513
Time 7.25 h
INSTRUM spect
PROBHD Z116098.0445 (zpg30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 1024
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 199.56
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 100.6303741 MHz
NUC1 13C
P1 9.40 usec
PLW1 71.00000000 W
SFO2 400.1616006 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 17.00000000 W
PLW12 0.17495000 W
PLW13 0.08793700 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6203114 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



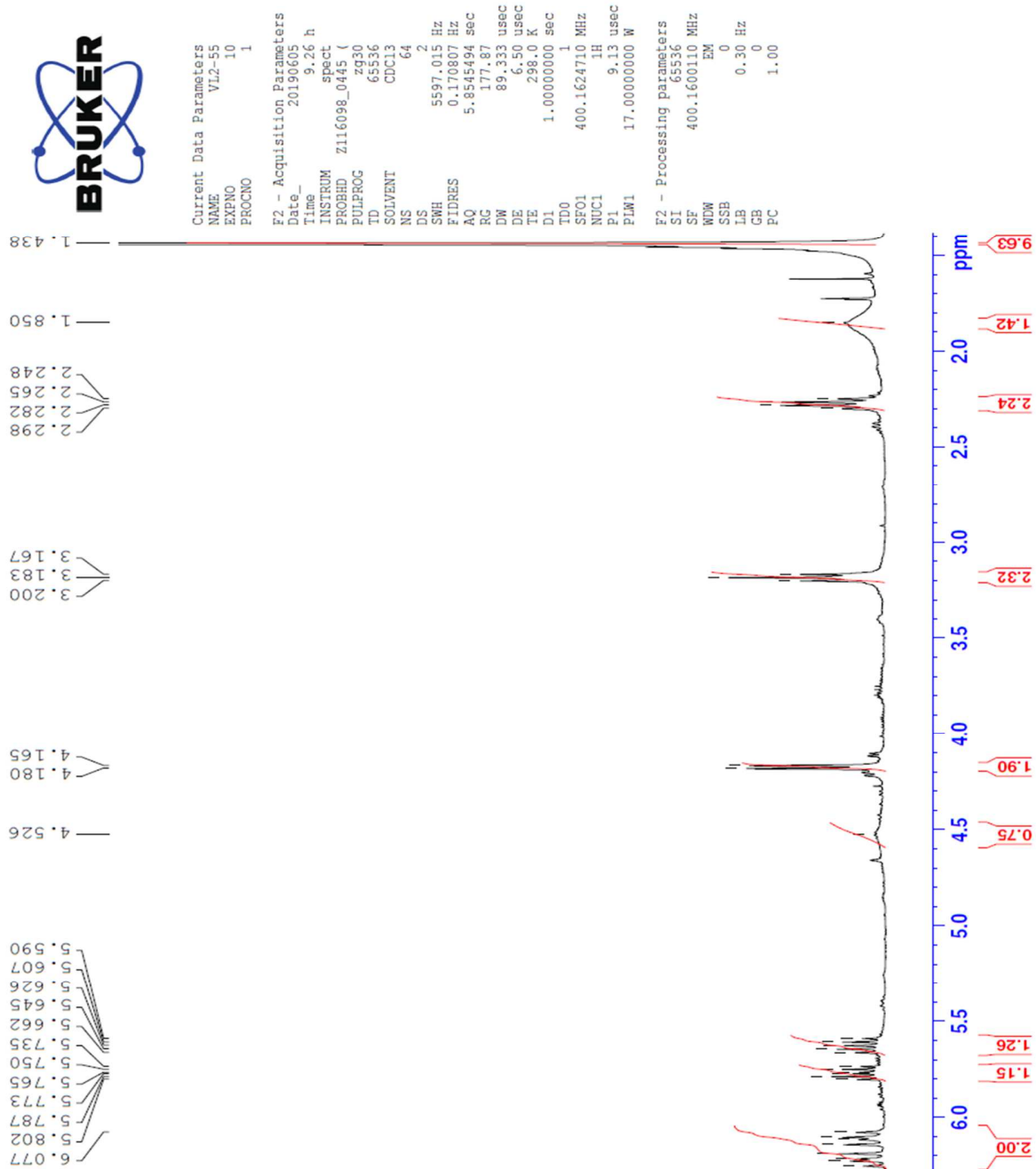
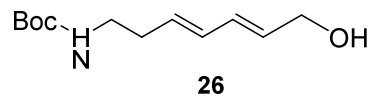
Ethyl (2E,4E)-7-((tert-butoxycarbonyl)amino)hepta-2,4-dienoate (25)

Spectre RMN ¹H



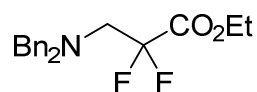
Tert-butyl ((3E,5E)-7-hydroxyhepta-3,5-dien-1-yl)carbamate (26)

Spectre RMN ^1H

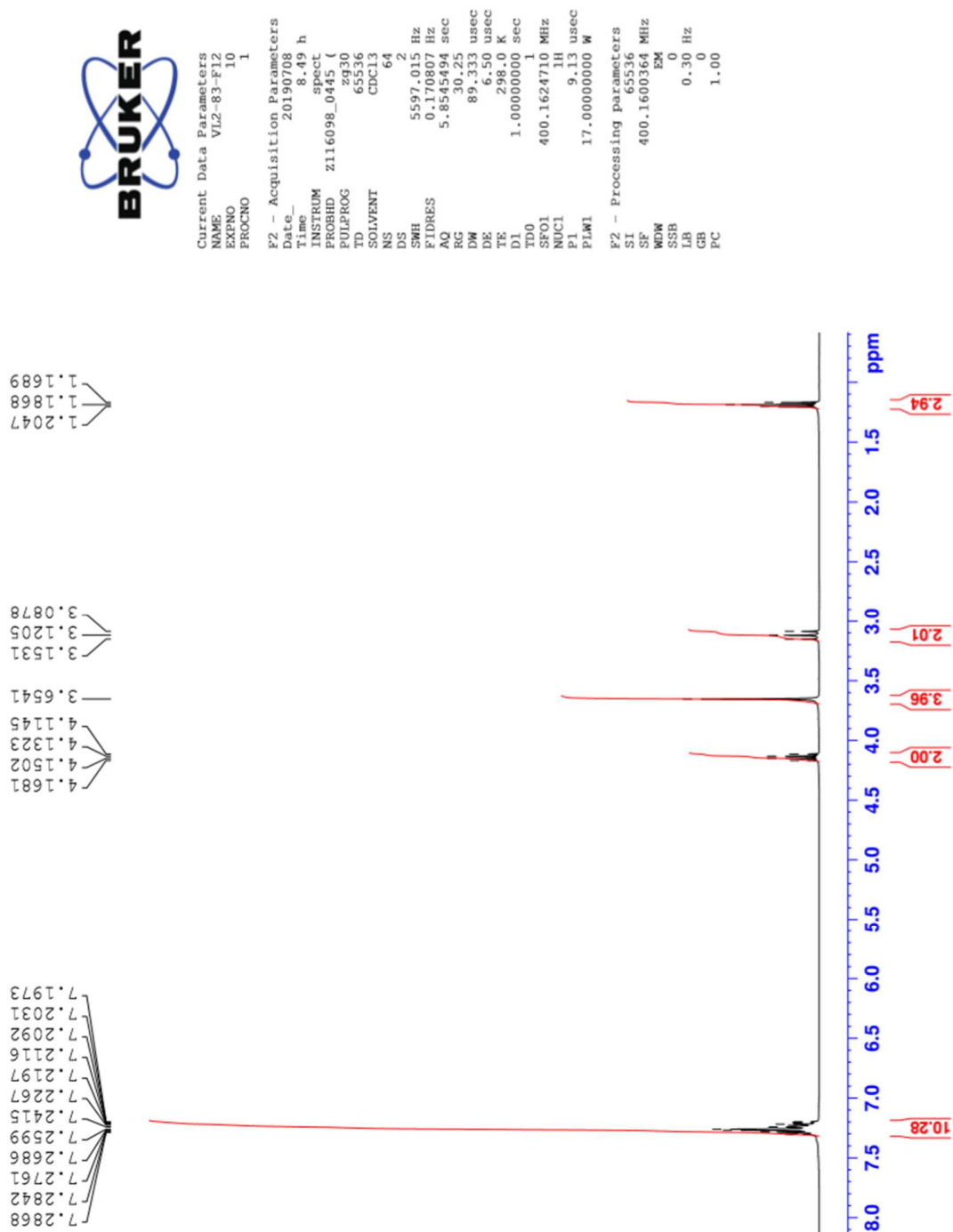


Ethyl 3-(Dibenzylamino)-2,2-difluoropropanoate (29)

Spectre RMN ¹H

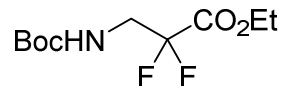


29

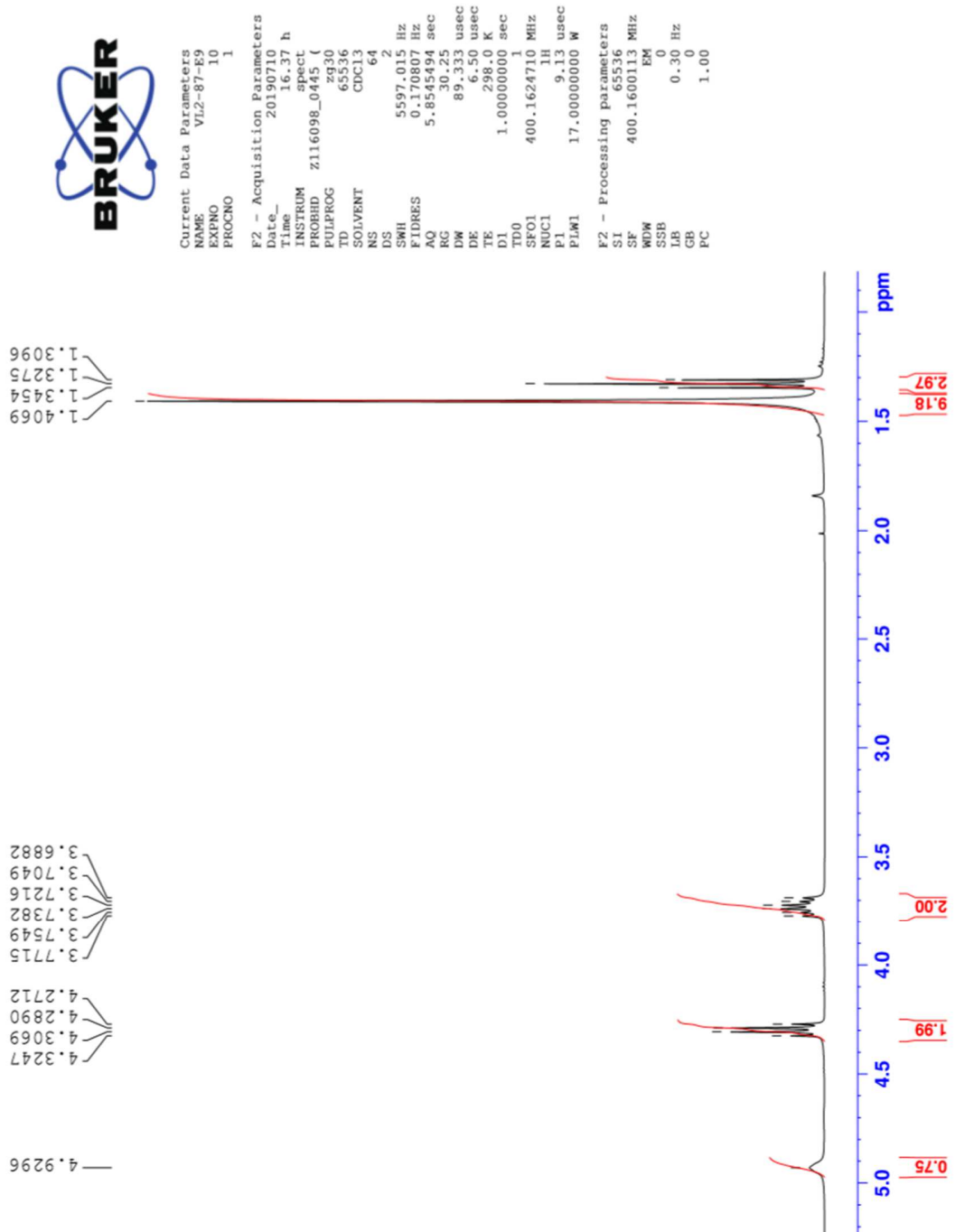


Ethyl 3-(tert-Butoxycarbonylamino)-2,2-difluoropropanoate (30)

Spectre RMN ¹H

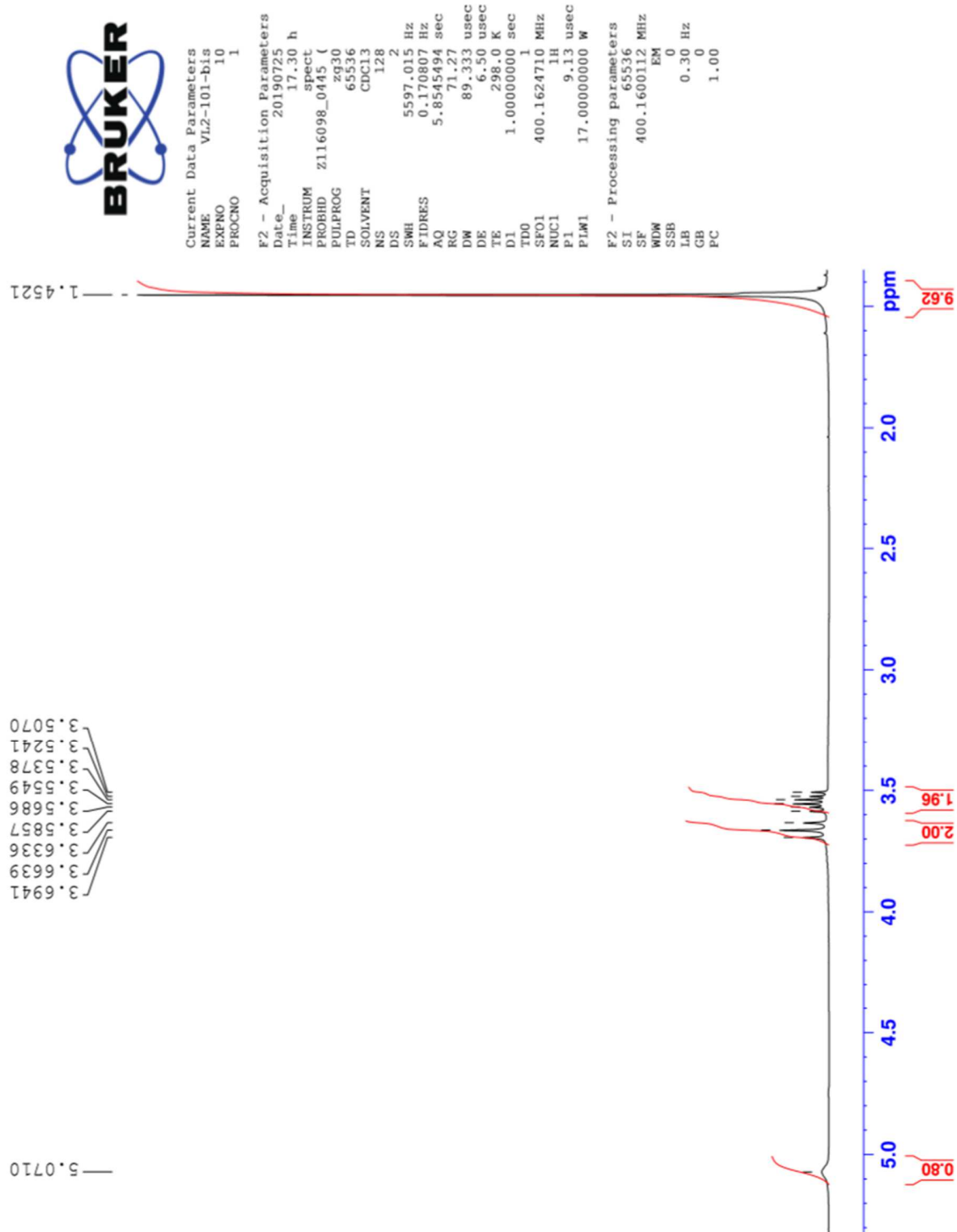
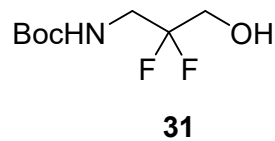


30



Tert-butyl (2,2-difluoro-3-hydroxypropyl)carbamate (31)

Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ¹³C



Current Data Parameters
NAME VL2-101-bis
EXPNO 11
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190725
Time 19.05 h
INSTRUM spect
PROBHD z116098_0445 (zqpq30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 199.56
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SF01 100.6303741 MHz
NUC1 13C
P1 9.40 usec
PLW1 71.00000000 W
SF02 400.1616006 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 17.00000000 W
PLW12 0.17495000 W
PLW13 0.08799700 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6202999 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

